Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität Tübingen

Direktor: Professor Dr. med. Heinz Weichardt

DIE DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNG DER NITROSE GASE BEI SÄUGETIER UND MENSCH

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin

der Eberhard-Karls-Universität

zu Tübingen

vorgelegt von

Fritz Helmut Nusser

aus Tübingen

1977

Aus dem Institut für Arbeitsmedizin der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Heinz Weichardt

DIE DOSIS-WIRKUNGSBEZIEHUNG DER NITROSE GASE BEI SÄUGETIER UND MENSCH

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Theoretische Medizin
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Fritz Helmut Nusser
aus Tübingen

1977

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. R. Jacob

Berichterstatter: Professor Dr. H. Weichardt

Gesamtherstellung: aKu–Fotodruck GmbH, 8600 Bamberg

Meiner lieben Frau

und meinen Eltern

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41523702_0036

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG.....	1
2.	TECHNISCHE DATEN, VORKOMMEN, ENTSTEHUNG DER STICKSTOFFOXIDE	2
2.1.	Die verschiedenen Oxidationsstufen	2
2.2.	Eigenschaften	3
2.2.1.	Physikalische Eigenschaften	3
2.2.2.	Chemische Eigenschaften	3
2.3.	Vorkommen und Entstehung	5
2.3.1.	Natürliche Quellen von Σ NO, NO_2.....	6
2.3.2.	Technologische Quellen von Σ NO, NO_2	6
2.4.	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration	8
2.5.	Σ NO,NO_2-Emission in Bezug auf die Belastung der Umwelt	9
2.6.	Maximale Immissions-Konzentration	11
2.7.	Kontrolle der Σ NO,NO_2-Emissionen	12
3.	DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG DES Σ NO,NO_2 AUF SÄUGETIERE	13
3.1.	Die pathophysiologische Wirkung von NO auf Säugetiere	13
3.1.1.	Letale Dosis	13
3.1.2.	Wirkung auf Atmung	13
3.1.3.	Wirkung auf das Hämoglobin	13
3.2.	Die pathophysiologische Wirkung der kurzfristigen Exposition gegenüber NO_2 beim Säugetier	14
3.2.1.	Letale Dosis	14
3.2.2.	Wirkung auf den Respirationstrakt	17
3.2.3.	Schädigungen außerhalb des Atemtraktes	27
3.2.4.	Zur Frage der Infektionsanfälligkeit	31
3.2.5.	Zur Frage der Adaption und Toleranz	34
3.3.	Die pathophysiologische Wirkung der langfristigen Exposition gegenüber NO_2 beim Säugetier	35

Seite

3.3.1. Letale Dosis 35
3.3.2. Wirkung auf den Respirationstrakt 38
3.3.3. Schädigungen außerhalb des Atemtraktes 57
3.3.4. Zur Frage der immunologischen Effekte 64
3.3.5. Zur Frage der Infektionsanfälligkeit 65
3.3.6. Zur Frage der Adaption 67
3.3.7. Zur Frage der Reversibilität 69
3.3.8. Zur Frage der Tumorbildung 71

4. DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG VON NO AUF DEN MENSCHEN 72
4.1. Kurzfristige, experimentelle Exposition gegenüber NO 72
4.1.1. Wirkung auf Atmung 72
4.1.2. Wirkung auf das Hämoglobin 72
4.2. Kurzfristige NO-Exposition bei Unfällen 73

5. DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG VON NO_2 AUF DEN MENSCHEN 75
5.1. Kurzfristige, experimentelle Exposition gegenüber NO_2 75
5.2. Kurzfristige NO_2-Exposition bei Unfällen 78
5.3. Langfristige Exposition gegenüber NO_2 91
5.3.1. Epidemiologische Untersuchungen 91
5.3.2. Untersuchungen bei langfristiger beruflicher Exposition 94

6. RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG BEI UNTERSCHIEDLICH STARK Σ NO, NO_2-EXPONIERTEN ARBEITERN EINER SALPETERSÄUREFABRIK 98
6.1. Angaben aus den betriebsärztlichen Untersuchungsunterlagen 98
6.1.1. Personenkreis mit Nitrosegasunfällen 98
6.1.2. Expositionsdauer und Gaskonzentration 99

Seite

6.1.3. Betriebsärztliche Unterlagen und Krankengeschichten der Nitrosegasunfälle 99
6.2. Untersuchung und Durchsicht von Krankengeschichten einer nicht Σ NO/NO_2-exponierten Kontrollgruppe 100
6.3. Auswertung der Befundunterlagen der Σ NO/NO_2-exponierten Personengruppe 102
6.4. Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse 106
6.4.1. Statistische Ermittlung gegenüber einem Sollwert "Gesundheit" 106
6.4.2. Statistische Ermittlung gegenüber einer nicht Σ NO/NO_2-exponierten Kontrollgruppe 120
7. DISKUSSION UND ERGEBNIS 123
8. ZUSAMMENFASSUNG 126
9. LITERATURVERZEICHNIS 128

L e b e n s l a u f

1. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Durch die rasch fortschreitende Industrialisierung in den letzten Jahren haben Nitrosegase, vor allem NO und NO_2, im Bereich der Arbeitsmedizin und des Umweltschutzes große Bedeutung erlangt. Im Umweltprogramm der Vereinten Nationen wurde 1973 eine Prioritätenliste veröffentlicht, in der die Stickstoffoxide als Luftverunreinigung nach SO_2, Schwebestaub und Ozon bereits an vierter Stelle stehen. Das Expertenkomitee hat im selben Bericht dargelegt, daß der Wissensstand über die Toxizität und Wirkung der Nitrosegase noch nicht ausreicht, um exakte Schwellenwerte für die Dosis-Wirkungsrelation von NO und NO_2 zu benennen. Als Beitrag zur epidemiologischen Beurteilung dieser Frage eignet sich die Untersuchung eines beruflich über längere Zeit gegenüber NO und NO_2 exponierten Personenkreises.
Aufgabe dieser Arbeit war es, in einer Salpetersäurefabrik der Großchemie die arbeitsmedizinische Kartei und die Krankengeschichten der Personen, die solchen Gasen ausgesetzt waren, statistisch auszuwerten, um genauere Erkenntnisse über die Dosis-Wirkungsbeziehung von Stickstoffoxiden auf den Menschen zu gewinnen.

2. TECHNISCHE DATEN, VORKOMMEN, ENTSTEHUNG DER STICKSTOFFOXIDE

2.1. Die verschiedenen Oxidationsstufen

Distickstoffmonoxid	N_2O
= Stickoxydul	
Stickstoffmonoxid	NO
= Stickoxid	
Stickstoffdioxid	NO_2
Distickstofftetroxid	N_2O_4
Distickstofftrioxid	N_2O_3
Distickstoffpentoxid	N_2O_5

Die wichtigsten in Beziehung zur Luftverschmutzung und Wirkung auf Lebewesen sind NO und NO_2.
N_2O (Lachgas), das in Mischung mit O_2 als Narkotikum angewandt wird, kommt auch noch in wahrnehmbarer Konzentration in der Luft vor, ist aber in diesem Rahmen unwichtig.

2.2. Eigenschaften

(aus einem Buch des "Commitee on the challenges of Modern Society" (18 a)).

2.2.1. Physikalische Eigenschaften

Oxide	Molekular-gewicht	Schmelz-punkt, °C	Siede-punkt, °C	Dichte g/Liter	Spezif. Gewicht
NO	30.01	-163.6	-151.8	1.3204	--
NO_2	46.01	- 11.2	21.2	--	1.4494^{20}
N_2O	44.01	- 90.8	- 88.5	1.977	--
N_2O_3	76.01	-102	3.5	--	1.477^{2}
N_2O_4	92.02	C	C	C	C
N_2O_5	108.01	30	47	--	1.642^{18}

C = Unsichere Werte

Die Zahlen, die über dem Spezif. Gewicht stehen, geben die Flüssigkeitstemperatur in °C an.

2.2.2. Chemische Eigenschaften

NO Stickstoffmonoxid

farbloses, geruchloses Gas, ein wenig löslich in H_2O, wird gebildet bei Verbrennungen mit hohen Temperaturen

$$N_2 + O_2 \rightleftharpoons 2\ NO$$

Es stellt sich je nach Temperatur, Gaskonzentration,

Druck, ein Gleichgewicht ein.

NO_2 Stickstoffdioxid

rötlich - orange - braunes Reizgas, beißender Geruch, ätzend, kann toxisch sein.

Reagiert mit H_2O

$$2\ NO_2 + H_2O \longrightarrow HNO_3 + HNO_2$$

oder $$3\ NO_2 + H_2O \longrightarrow 2\ HNO_3 + NO$$

steht im Gleichgewicht mit N_2O_4:

$$2\ NO_2 \longrightarrow N_2O_4$$

wird gebildet: $$2\ NO + O_2 \longrightarrow 2\ NO_2$$

Die Reaktionsgeschwindigkeit fällt, wie die Temperatur ansteigt.

Genaue Reaktion: $$2\ NO \rightleftharpoons N_2O_2$$

$$N_2O_2 + O_2 \rightleftharpoons 2\ NO_2$$

dies ist eine exotherme Reaktion, deshalb ist die Reaktionsgeschwindigkeit bei hoher Temperatur geringer.

Dieser Prozess wird durch die Anwesenheit von Kohlenwasserstoff und Sonnenlicht beschleunigt. Die Umwandlung ist mit der Oxidation von Kohlenwasserstoffen verbunden.

N_2O Stickoxydul (Lachgas)
farbloses, geruchloses Gas, Narkotikum, chemisch inaktiv, wird nicht als Luftverschmutzung betrachtet, spielt gewebetoxikologisch keine Rolle.

N_2O_4 Distickstofftetroxid
farblos, kommt bei hohen NO_2-Konzentrationen vor, woraus es dann auch entsteht.

N_2O_5 Distickstoffpentoxid
Zwischenprodukt bei atmosphärischen Reaktionen, tritt bei der Reaktion zwischen $NO_2 + O_3$ auf.

NO_3 Stickstofftrioxid
Zwischenprodukt bei atmosphärischen Reaktionen, kann aber wegen Gleichgewicht und Reaktionsgeschwindigkeit kaum gefunden werden.

N_2O_3 Distickstofftrioxid
Zwischenprodukt bei atmosphärischen Reaktionen, ist bei gewöhnlicher Temperatur nicht beständig.

2.3. Vorkommen und Entstehung

NO und eine vergleichsweise kleine Menge von NO_2 wird bei Verbrennungen mit hohen Temperaturen gebildet. In die Atmosphäre gelangt es durch Auspuffgase, Hochöfen, Kamine, Verbrennungsöfen und bei gewissen chemischen Prozessen. Ferner werden große Mengen bei natürlichen

biologischen Reaktionen gebildet, was aber kaum ins Gewicht fällt, da diese Prozesse über einen großen Raum verteilt sind.
In der Industrie entsteht hauptsächlich NO, das aber sofort in der Atmosphäre zum giftigeren und stärker reizenden NO_2 oxidiert wird. Bei niederen NO-Konzentrationen, also weniger als 1 ppm, geht diese Reaktion langsam. Bei photochemischen Prozessen mit Kohlenwasserstoff steigt die Geschwindigkeit enorm.
N_2O wird nicht als normaler Luftbestandteil betrachtet. Es entsteht bei der Spaltung von Stickstoffverbindungen durch Bakterien des Erdreichs und bei Reaktionen zwischen Stickstoff und atomischem Sauerstoff oder O_3 in der oberen Atmosphäre. N_2O_4, N_2O_3, N_2O_5 findet man in der Luft nicht in wahrnehmbaren Konzentrationen (18 a).

2.3.1. "Natürliche" Quellen von Σ NO, NO_2

Hauptquelle ist das in der Natur biologisch durch metereologische Einflüsse erzeugte NO. Auf der ganzen Welt verursacht dieser Vorgang jährlich 500 Millionen Tonnen NO (18 b).

2.3.2. Technologische Quellen von Σ NO, NO_2

Von Menschen werden jährlich etwa 50 Millionen Tonnen Σ NO, NO_2 erzeugt. In städtischer Atmosphäre ist die Σ NO, NO_2-Konzentration 10 bis 100 mal größer als in

ländlicher Atmosphäre. Folglich sind bei Problemen mit $\sum NO, NO_2$ die technologischen Quellen in der Bedeutung über die natürlichen zu stellen.

Die größte technologische $\sum NO, NO_2$-Emission tritt bei der Treibstoffverbrennung auf. 1970 wurden in den USA durch Verbrennung von Kohle, Öl, Naturgas und Autobenzin über 21,9 Millionen Tonnen $\sum NO, NO_2$ erzeugt. Man bedenke, daß die gesamte technologische $\sum NO, NO_2$-Produktion der USA nur 22,8 Millionen Tonnen beträgt. Das sind also 95,1 %. Von diesen 95,1 % fallen 51,3 % (11,7 Millionen Tonnen) auf Transportfahrzeuge (Motorfahrzeuge, Flugzeuge, Eisenbahn, Schiffe, Landwirtschaftsfahrzeuge). Die anderen 43,8 % (10 Millionen Tonnen) werden von stationären Verbrennungsstellen erzeugt. Das sind Kraftwerke, Fabriken, Heizungen (Naturgas, Kohle, Öl, Holz). Die restlichen 4,9 % entstehen bei industriellen Prozessen, bei der Müllverwertung und durch andere Quellen wie Waldbrände und in der Landwirtschaft (18 b).

Bei industriellen Prozessen werden also nur verhältnismäßig kleine Gesamtmengen $\sum NO, NO_2$ frei. Dennoch besteht die größte Gefährdung für den Menschen bei Bränden und Unfällen in der Industrie, da hier oft sehr hohe Konzentrationen an $\sum NO, NO_2$ entstehen können.

Im industriellen Bereich finden sich folgende Gefährdungsmöglichkeiten (112):

- Katalytische Verbrennung von Ammoniak (Salpetersäureherstellung).

- Verwendung von Salpetersäure in der chemischen- und Sprengstoffindustrie (Nitrierprozesse, Düngemittelfabrikation u.a.)
- Verwendung von Salpetersäure in der Metallindustrie (Beizen, Gelbbrennen, Ätzen, Scheiden von Edelmetallen)
- Verschütten von Salpetersäure. Bruch von Lager- und Transportgefäßen
- Verbrennen von Nitrozellulose, Detonation und Deflagration von Nitrosprengstoffen
- Oxidation des Luftstickstoffs bei hohen Temperaturen (Norge-Salpeter-Erzeugung, Schweißen, Brennen)
- Fermentative Entstehung von Stickoxiden in Gärfuttersilos (Silo-filler's disease).

2.4. Maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert)

Unter Berücksichtigung von Tierversuchen und von Beobachtungen am Menschen, wurde auch für NO_2 ein Wert bestimmt, der beim Umgang mit dieser Substanz noch zu keinen gesundheitlichen Schäden führt. Dieser Schwellenwert ist in der Liste der maximalen Arbeitsplatz-Konzentrationen angegeben, welche die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgesellschaft jedes Jahr neu herausbringt. In Mitteilung XII vom 28. Juni 1976 wurde der MAK-Wert 1976 für NO_2 auf 5 ppm oder 9 mg/m^3 festgesetzt.

2.5. $\Sigma NO, NO_2$-Emission in Bezug auf die Belastung der Umwelt

Wegen der fortschreitenden Industrialisierung, die mit verstärkter Umweltbeeinflußung und Verschmutzung einhergeht, wurden in Europa, Nordamerika und Japan Prognosen über die zukünftige technologische $\Sigma NO, NO_2$-Erzeugung aufgestellt. Ausgehend vom Stand der Luftverschmutzung im Jahre 1968 wird mit Hilfe von Energieprognosen die erwartete Luftverschmutzung bis zum Jahre 1980 abgeklärt. Diese Schätzungen umfassen nur die stationären Feueranlagen, die der Wärmeerzeugung dienen, und können nur dann zutreffen, wenn in der Zwischenzeit keine einschneidenden umweltschützenden Maßnahmen eingeleitet werden.

Bild 1

Die geschätzte Entwicklung der $\Sigma NO, NO_2$-Emission in der BRD bis zum Jahre 1980 (10). Die Unsicherheit dieser Abschätzung wird durch den Unterschied einer Maximal- und einer Minimalschätzung verdeutlicht.

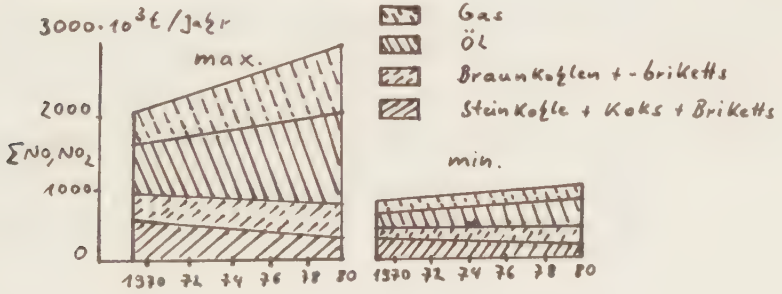

Tabelle 1

Emissionsmengen in Tonnen (t) von Σ NO/NO_2 aus stationären Quellen 1968 und Voraussage für den Anstieg bis 1980 (18 b)

	NO/NO_2 10^6 t	
Land	1968	1980
USA	9.02	16.01
BRD	1.26	1.94
Großbritannien	1.065	1.19
Japan	0.97	3.36
Frankreich	0.494	0.588
Italien	0.418	1.124
Canada	0.31	0.59
Niederlande	0.220	0.374
Spanien	0.210	0.518
Belgien	0.177	0.232
Türkei	0.137	0.317
Finnland	0.119	0.208
Schweden	0.103	0.224
Dänemark	0.088	0.148
Österreich	0.078	0.098
Schweiz	0.035	0.054
Griechenland	0.035	0.116
Norwegen	0.027	0.038

Diese Emission hat sich auf die atmosphärische $\sum NO/NO_2$-Konzentration in der BRD folgendermaßen ausgewirkt. Etwa seit 1955 wurden in der BRD an einzelnen Meßstellen NO- und NO_2-Immissionsmessungen vorgenommen. Man hat eine Kategorisierung dieser Meßstellen vorgenommen: in Verkehrs-, Industrie-, Wohn- und Landgebiete. Die höchsten NO_2- und NO-Konzentrationen treten an Meßstellen in verkehrsreichen Straßen auf. Hier werden gerade noch zulässige Immissionswerte erreicht. Hohe NO_2-Konzentrationen treten auch in Industriegebieten auf (bis 250 $\mu g\ NO_2/m^3$). Ferner ließen die langzeitigen Meßreihen von NO/NO_2-Konzentrationen eine zunehmende Tendenz erkennen (70).

2.6. Maximale Immissions-Konzentration (MIK-Wert)

Die VDI-Kommission "Reinhaltung der Luft" gibt Richtlinien der zulässigen maximalen Konzentrationen von NO und NO_2 in der Außenluft an. Sie werden als maximale Immissions-Konzentrationen, MIK-Werte, bezeichnet. Sie geben die maximalen Konzentrationen luftfremder Stoffe in bodennahen Schichten der Atmosphäre an, die nach den derzeitigen Erfahrungen im allgemeinen für Mensch, Tier und Pflanze, bei bestimmter Dauer und Häufigkeit der Einwirkungen, als unbedenklich gelten. Für jede Luftverunreinigungskomponente gelten immer zwei Grenzwerte, einmal zur Begrenzung einer gleich-

bleibenden Dauerbelastung, MIK-Dauerwert, und zum anderen zur Begrenzung der Spitzenkonzentrationen bei schwankenden Belastungen, MIK-Kurzzeitwert.
Für NO und NO_2 gelten nach VDI 1974 folgende Werte:

Stoff	Mittelwert über 1/2 Stunde	Mittelwert über 24 Stunden
NO	1 mg/m^3	0,5 mg/m^3
NO_2	0,2 mg/m^3	0,1 mg/m^3

2.7. Kontrolle der $\sum NO/NO_2$-Emissionen

Man hat Verfahren entwickelt, die $\sum$ NO, NO_2-Emissionen unter Kontrolle zu halten. In den stationären Feuerungsanlagen und in Motorfahrzeugen geschieht dies dadurch, daß man entweder die Verbrennungstemperatur senkt oder den Sauerstoff entfernt. Bei chemischen Prozessen wird die $\sum$ NO, NO_2-Bildung durch katalytische Methoden vermindert. Dasselbe Verfahren wird zur Kontrolle von $\sum$ NO, NO_2 in Auspuffgasen angewandt (18 b).

3. DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG DES $\Sigma NO/NO_2$ AUF SÄUGETIERE

Die toxikologische Wirkung der Stickstoffoxide wurde durch eine größere Zahl von Tierexperimenten erforscht.

3.1. Die pathophysiologische Wirkung von NO auf Säugetiere

3.1.1. Letale Dosis

FLURY und ZERNIK (35) berichten, daß extrem hohe NO-Konzentrationen in Tieren Paralyse des ZNS und Krämpfe erzeugen. Mäuse, die 2500 ppm NO ausgesetzt wurden, waren nach 6 - 7 Minuten betäubt und starben innerhalb 12 Minuten. Atmeten sie jedoch 4 - 6 Minuten nach Beginn der Exposition frische Luft, erholten sie sich schnell.

3.1.2. Wirkung auf Atmung

Bei Versuchen von MURPHY et al. zeigen Meerschweinchen keine Lungenfunktionsveränderungen bei 4-stündiger Exposition mit 16 - 50 ppm NO (91).

3.1.3. Wirkung auf das Hämoglobin

Bedeutend nach NO-Vergiftungen ist der Methämoglobinanstieg. Methämoglobin (Met-Hb) bindet kein O_2, es reduziert im Blut also die O_2-Transportfähigkeit, da es

an die Stelle des normalen Hb tritt.
WAGNER maß im arteriellen Blut von Wistar-Ratten die NO-Konzentrations-Grenzwerte für die Met-Hb-Bildung. Sie lagen bei 60-minütiger Exposition zwischen 5 und 10 ppm NO. Bei 10 ppm NO stieg der Anfangs-Met-Hb-Wert schon um mehr als über 50 % an. Nach einer Stunde waren die Tiere vollständig erholt (142). FLURY und PFLESSER (34, 102) entdeckten eine starke Zyanose an Tieren, welche starben, nachdem sie 1200 ppm NO ausgesetzt waren. Außerdem konnten sie sehr hohe Met-Hb-Konzentrationen feststellen.

3.2. Die pathophysiologische Wirkung der kurzfristigen Exposition gegenüber NO_2 beim Säugetier

3.2.1. Letale Dosis

Die Wirkung von NO_2 hängt zunächst von der Dauer der Exposition und von der Konzentration des Gases ab. Dabei sind kurze Expositionen mit hoher Konzentration gefährlicher als langdauernde mit niederer Konzentration. GRAY (56) und CARSON (16) machten Versuche mit Ratten, um diejenige Exposition (Konzentration x Zeit) zu bestimmen, die für 50 % der Tiere tödlich ist.

Dabei kamen sie zu folgenden Ergebnissen:

Tabelle 2

Letale Konzentration von NO_2 bei Ratten

Dauer der Exposition min	Gray		Carson	
	LC_{50} ppm	LCT_{50} ppm x min	LC_{50} ppm	LCT_{50} ppm x min
2	1445	2890	---	---
5	833	4165	416	2080
15	420	6300	201	3015
30	174	5220	162	4860
60	168	10080	115	6900
240	88	21120	---	---

LC_{50} : Konzentration, die für 50 % der Tiere tödlich ist

LCT_{50}: Exposition (Konzentration x Zeit), die für 50 % der Tiere tödlich ist.

Ferner hängt die NO_2-Toxizität von der umgebenden Lufttemperatur ab. Steigt die Temperatur der Umgebung um 11° C, so steigt die Toxizität von NO_2 bei Ratten um etwa 25 % (53).

Auch KLEINERMANN (73) und FREEMAN (38) machten ähnliche Versuche mit Ratten. KLEINERMANN beatmete sie 2 Stunden lang mit 150 ppm NO_2, nach 24 Stunden waren alle tot.

FREEMAN setzte sie 24 Stunden lang 100 ppm NO_2 aus, alle starben an akutem Lungenödem. HINE et al. (69) ließen Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde 5 - 1440 Minuten lang 5 ppm - 250 ppm NO_2 inhalieren, um die jeweils letalen Dosen herauszufinden und miteinander zu vergleichen. 24-stündige Exposition bis 20 ppm erzeugte keine Todesfälle. Bei 40 ppm starben wenige Meerschweinchen an Atemnot. Bei 50 ppm steigt die Letalität schon bei 8-stündiger Exposition stark an. Bei 75 ppm starben innerhalb 8 Stunden schon beinahe alle Tiere, bei 100 ppm schon nach 1 - 2 Stunden. Atmeten die Tiere 200 ppm NO_2, so reichten bei den Ratten, Mäusen und Meerschweinchen schon 5 - 10 Minuten. Die Kaninchen und Hunde starben erst nach 20 Minuten. Die Letalitätsrate wurde von den Meerschweinchen über Mäuse, Ratten, Kaninchen zu den Hunden immer kleiner.

SIEGEL (121) kam nach 8-stündiger Exposition mit 65 ppm NO_2 zu folgenden Ergebnissen. Nach einem Tag waren 7 von 15 Ratten, 13 von 15 Meerschweinchen, eines von 3 Kaninchen, beide Hunde und alle 3 Affen an hämorrhagischem Lungenödem gestorben.
Alle Hunde starben auch bei GRAY (54) und PRYOR (104), die ihre Tiere 4 Stunden lang 65 - 75 ppm NO_2 bzw. 55 - 285 Minuten lang 180 ppm $NO_2 + N_2O_4$ einatmen ließen.

GRANDJEAN (52) studierte die toxikologische Wirkung an Mäusen. Er ließ sie 6 Stunden lang 20, 40, 100 oder 200 ppm NO_2 einatmen. Bis 40 ppm starb kein Tier. Bei 100 ppm starben 22 % und bei 200 ppm schon 92 %. Die LC_{50} betrug bei 6-stündiger Exposition 140 ppm.

3.2.2. Wirkung auf den Respirationstrakt

3.2.2.1. Lungenfunktion

Kurzzeitige NO_2-Expositionen verursachen eine Erhöhung der Atemfrequenz und eine Verkleinerung des Atemzugvolumens, siehe Tabelle 3.
ZORN (147) fand heraus, daß es nach kurzer NO_2-Exposition zu einer Hypoxie ähnlich wie nach der Bewältigung eines Höhenunterschieds kommt. Werden mehrere Stunden 1,5 - 2 ppm NO_2 inhaliert, so senkt sich der Gewebesauerstoffpartialdruck wie bei einem Höhenaufstieg von 200 auf 800 m. Er ließ Ratten, Kaninchen und Katzen 20, 10, 5 oder 3 ppm NO_2 inhalieren. Die Sofortwirkung bestand in einer Senkung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes, des Sauerstoffpartialdruckes im Hirngewebe und in einer Abnahme der alveolo-arteriellen Sauerstoffspannungsdifferenz. Diese Veränderungen waren alle reversibel, nach 1-stündiger Exposition innerhalb 1/2 - 1 Stunde, nach 4-stündiger innerhalb 24 Stunden. Nach einer Latenzzeit von 8 - 26 Stunden wurden jedoch erneut ähnliche Veränderungen festgestellt. Der Autor führt dies auf eine Gewebsschädigung

Tabelle 3

Lungenfunktionsstörungen bei Tieren nach kurzzeitigen NO_2-Expositionen

Tier	NO_2-Konz. ppm	Exposit.-dauer/Std	Atem-frequenz	Atemzug-volumen	Minuten-volumen	Bemerkungen	Erholung	Referenz-angabe
Eich-hörnchen	10 u. 15	2	leicht erhöht	leicht vermindert			nach 2 Tagen	HENRY (62)
	35	2	erhöht	vermindert			nach 7 Tagen	
	50	2	verdop-pelt	vermin-dert	gleich-bleibend		nach 7 Tagen	
Eich-hörnchen	35	2	erhöht	vermindert		Atemzugvo-lumen sinkt von 100 % auf 72 %		EHRLICH (27)
Ratten, Katzen, Kaninchen	1	1	Tendenz zur leichten Erhöhung	gleich		Wirkung linear z. NO_2-Konz.	nach 1 Std.	ZORN (147)
	4							
	3	1, 4	erhöht	vermindert			nach 1/2 - 1 Std	
	5	1, 4	erhöht	vermindert			nach 4 Std	
	10	1, 4	erhöht	vermindert			nach 24 Std	
	20	1, 4	erhöht	vermindert				
Meerschwein-chen	5,2	3	erhöht				nach 4 Std	MURPHY (91)

zurück und nimmt 0,5 ppm NO_2 als hypoxieunschädlichen Schwellenwert an.
DOWELL (23), der Jagdhunde 1 Stunde lang 3 - 16 ppm NO_2 einatmen ließ, stellte auch eine Senkung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes fest. Außerdem maß er eine Erhöhung des arteriellen CO_2-Partialdruckes.
VON NIEDING (95) beobachtete in Kaninchenlungen nach 15-minütiger NO_2-Exposition mit 30 ppm eine Verteilungsstörung des Blutes. Es kam zur Zentralisation des Blutes, was er als eine Anpassung an die veränderte Ventilation oder durch Affektion der Gefäße durch Ödemdruck erklärt.

CRALLEY (20) berichtet, daß nach 10-minütiger Exposition mit 60 ppm NO_2 die Cilien in Kaninchenlungen ihre Aktivität irreversibel verloren haben. Bei 110 ppm sogar schon nach 5 Minuten.

3.2.2.2. Clearance der Atemwege

Durch Verzögerung der Clearance erlauben NO_2-Expositionen eine bessere Kolonnisation der Bakterien. Dazu kommt es durch verminderte Cilienaktivität und verminderte Schleimproduktion. Dies beobachtete EHRLICH bei Mäusen und Hamstern, die er 2 Stunden lang mit 5 ppm NO_2 beatmete und eine Stunde später mit Klepsiella pneumoniae infizierte (27).

HENRY (62) et al. stellten dasselbe bei Eichhörnchen fest, die 2 Stunden lang 10 ppm NO_2 inhalierten. 19 bis 51 Tage, nachdem sie ihre Tiere infiziert hatten, waren noch Bakterien zu finden. Auch Untersuchungen an Hamstern, die 2 Stunden 15 ppm NO_2 oder eine Stunde lang Tabakrauch atmeten, ergaben ähnliche Ergebnisse.

3.2.2.3. Lipidperoxidation an der Alveolaroberfläche

4-stündige Inhalation von 1 ppm NO_2 erzeugt Peroxidation von Lipiden in Rattenlungen. 18 Stunden nach der Exposition traten die ersten Veränderungen auf, 24 Stunden danach erreichten sie ihr Maximum. Dauert die Exposition länger, sind die Veränderungen der Lungenlipide noch stärker (131).

3.2.2.4. Veränderung der Lungenenzymaktivität

TUSL und WAGNER (134) durchspülten isolierte Lungen von Kaninchen mit Dextranlösung und beatmeten sie künstlich, zunächst mit reiner Luft, dann mit 20 und 50 ppm NO_2. Sofort nach Beginn der NO_2-Beatmung kam es zu einem Anstieg der LDH- und MDH-Enzymaktivität. Auch EHRLICH (27) sah bei Eichhörnchen, die 2 Stunden 35 und 50 ppm NO_2 atmeten, einen Anstieg der LDH-Aktivität im Lungengewebe.

3.2.2.5. Morphologische Veränderungen

Wie in der Literatur nachzulesen ist, kommt es nach akuten NO_2-Intoxikationen zu Entzündungserscheinungen in den Atemwegen. Die Stärke dieser Erscheinungen hängt von der Gaskonzentration und von der Dauer der Einwirkung ab. Oft entsteht nur eine Hyperämie, bei hoher Konzentration kann sich jedoch ein Lungenödem bilden. Die Alveolenkapillaren können blutdurchlässig werden, es lagert sich dann freies Fibrin in den Alveolen ab. Auch treten vermehrt Entzündungszellen auf und bilden Infiltrate. Ferner werden die respiratorischen Epithelien geschädigt, vor allem am Übergang der Bronchiolen in die Alveolargänge. Es bilden sich Erosionen, die beschädigten Epithelzellen lösen sich manchmal von der Basalmembran, die Cilien gehen verloren. Auch Proliferationen der Epithelzellen sind häufig. Die Alveolen sind oft stark erweitert, dadurch werden die Septenwände dünn, oft sieht man sogar Septenrisse.
MUELLER, HITCHCOCK (90) und BUELL et al. (15) haben bei Kaninchen, die eine Stunde 1 ppm NO_2 einatmeten, Änderungen in der Molekularstruktur des Kollagens und des Elastins beobachtet. 24 Stunden nach dem Versuch waren diese Veränderungen nicht mehr sichtbar. Auch die Untersuchungen von LINDNER und ZORN (80) beweisen, daß es zu Kollagenschädigungen kommt. Sie ließen Ratten 8 Stunden lang 1, 2, 5, 10, 20 oder 30 ppm NO_2 inhalieren und stellten fest,

daß schon ab 2,5 ppm eine signifikant vermehrte Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin zu messen war. Schon bei 1 ppm war eine Tendenz dazu zu erkennen. Hydroxyprolin ist ein Abbauprodukt von Kollagen. Bei 20 ppm NO_2 beobachteten sie auch eine vermehrte Ausscheidung von Kreatinin, einem anderen Eiweißabbauprodukt.

Über Spätschäden berichten HINE et al. (69), die verschiedene Tiere 5 Minuten bis zu einem Tag 20 ppm NO_2 aussetzten und noch nach 8 - 16 Tagen eine leichte interstitielle Fibrose feststellen konnten. Bei Konzentrationen bis zu 100 ppm erhoben sie bei über 50 % der Tiere 8 Tage nach der Exposition diesen Befund, der manchmal länger als 50 Tage bestand.

Bei 40 % der Mäuse, die kurzzeitig 70 ppm NO_2 einatmeten, wurde 2 - 100 Tage danach eine Bronchiolitis fibrosa festgestellt (36).

Makroskopisch beobachteten HINE et al.(69) bei Tieren, die nach akuten Intoxikationen gestorben waren, übergroße, mit Ödemflüssigkeit gefüllte Lungen, deren Volumen ein mehrfaches der normalen Lungen ausmachte.

Die mikroskopisch sichtbaren Schäden sind in den folgenden Tabellen 4 und 5 zusammengefaßt.

Tabelle 4

Erste pathologische Veränderungen in Lungen von Ratten, die 17 ppm NO_2 ausgesetzt wurden. STEPHENS et al. (124).

Expositions-dauer in Stunden	Veränderungen, die sofort nach der Exposition festgestellt wurden
2	prä- und postkapilläre Hyperämie in den Alveolen
4	Alveolar - Typ I - Zellen schwellen an, zerreißen, lösen sich manchmal von der Basalmembran
8	Cilienverlust, interstitielle Fibrinbildung, Phagocyten in Alveolen, manchmal interstitielles Ödem
16	terminales Bronchiolenepithel erscheint gleichförmiger, mehr mitotische Zellteilungen des Epithels in den terminalen Bronchiolen
24	sehr viele Phagocyten.

Tabelle 5

Kurzzeitige NO_2-Exposition bei Tieren. Pathologische Veränderungen in der Lunge.

Tier	Konz. ppm	Expos.-dauer Stunden	path. Veränderungen	Bemerkungen	Reversibilität	Referenzangabe
Eichhörnchen	10	2	Alveolen erweitert, verschiedene Größe, dünne Septenwände, Septenbrüche			HENRY (62)
	15	2	wie oben, interstitielle Lymphozyteninfiltration			
	35	2	Teile der Lunge kollabiert, Erosionen und Proliferationen des Bronchiolenepithels, erweiterte Alveolen, basophile Alveolenwände			
	50	2	Erosionen des Bronchenepithels, extreme Alveolenerweiterung, Ödem, Cilienverlust, Lymphocyteninfiltrat			
Jagdhunde	3 - 16	1	interalveolaeres Ödem, Epithelschäden, Blasenbildung, Verlust der pinocytotischen Vesikel, Mitochondrienschwellung der endothelialen Zellen	bei den meisten ab 7 ppm		DOWELL (23)
Kaninchen	8 - 60	3	signifikante Vermehrung der polymorphnukleären Leukocyten	je höher die Konz., desto stärker	nach 3 Tagen	GARDNER (48)

Kaninchen	25	2	mildes Lungenödem, Phagocyteninfiltration, Epithelregeneration	nach 1-4 Tagen	nach 2 Wochen	KLEINERMANN (74)
Mäuse	35	6	signifikante Verdickung der Alveolarsepten um das 1 1/2-fache durch Volumenvermehrung der Zellen. Die dünnen Stellen der Septen, die mit keinem Zellkern besetzt sind, bleiben unverändert.	führt zur Verlängerung der Diffusionsstrecke. Untersuchung wurde 36 Std. nach der Exposition durchgeführt.		DILLMANN (22)
Mäuse	25	2	Blutstauung in Lunge, Erweiterung von Venen und Kapillaren			EHRLICH (25)
Ratten	1	1	In Pleura, Bronchen und umliegendem Gewebe Verlust der Protoplasmakörnchen in den Mastzellen. Desorientierung dieser Zellen und Einrisse in den Zellen. Verminderte Zellzahl.	Die Befreiung von Körnchensubstanzen im Lungengewebe zeigt das Einsetzen einer akuten Entzündung an.	nach 24 Stunden	THOMAS (130)
	0,5	4	wie oben		nach 24 Stunden	
Ratten	17	4	freies Fibrin in Gewebe und Alveolarräumen	Alveolarkapillaren werden durchlässig		FREEMAN (37)

Ratten	15-20	2	mildes Lungenödem, Entzündungserscheinungen		reversibel	KLEINERMANN (73)
Meerschweinchen	75-80	2	Epitheldegeneration, Phagocyteninfiltration			
Meerschweinchen	10	3	ganz geringes Lungenödem			SUZUKI (128)
	80	3	massives Lungenödem			
Hamster	100	6	Epithelproliferation in den Hauptbronchen, in den peripheren Bronchen war die Zellproliferation verzögert und weniger stark.		nach 4 Tagen	KLEINERMANN (72)
Hamster	15 oder Tabakrauch	2	kaum Wirkung auf Lungenoberfläche			HENRY (63)
	15 und Tabakrauch	2	Cilienverlust	nach 2 Tagen	irreversibel	
		1	atypische Struktur der Schleimzellen. Oberfläche der Hauptbronchen zerrissen, Löcher in Mucosa.	nach 7 Tagen		
Mäuse, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen, Hunde	bis 20	5 - 1440 Min.	Hyperämie und leichtes Ödem	nach 1 Tag		HINE (69)
	bis 40		Hyperämie, Ödem, Bronchitis, interstitielle Irritation			
	bis 100		wie oben			

3.2.3. Schädigungen außerhalb des Atemtraktes

An verschiedenen Tieren wurde festgestellt, daß der Xenometabolismus der Nitrosen Gase auch außerhalb des Respirationstraktes zu Veränderungen und zu Schädigungen führen kann. Die Nitrosen Gase kommen über die Atemorgane in den Körper, in dessen feuchtem Milieu zunächst salpetrige Säure und Salpetersäure entsteht. Diese verursachen zunächst lokale Reize der Atemorgane. Unter Alkalieinfluß bilden sich dann Nitrate und Nitrite sowie weitere xenometabolische Produkte, die in den Blutkreislauf resorbiert, im Körper allgemeintoxische Wirkungen ausüben können (133). Diese Nitrite und Nitrate werden dann über die Niere ausgeschieden.
Im einzelnen finden sich folgende Befunde beschrieben:

3.2.3.1. Leber

Nach 2-stündiger Inhalation von 15 ppm NO_2 blähten sich die Leberzellen von Eichhörnchen auf und entwickelten ein klares Cytoplasma mit falsch plazierten Kernen und überfüllten interstitiellen Räumen. Bei 50 ppm kam es zu Lymphozyteninfiltrationen und zentrolobulären Nekrosen (62).

3.2.3.2. Niere

In den Nieren von Kaninchen, die 2 Stunden lang 15 ppm NO_2 atmeten, beobachteten HENRY et al. Tubularerosionen, bei 30 ppm waren die Glomeruli angeschwollen, bei 50 ppm entstanden Lymphozyteninfiltrate (62).

3.2.3.3. Herz

Atmeten Kaninchen über 2 Stunden mehr als 35 ppm NO_2, fand man im Herzgewebe Zonen mit interstitieller Fibrose, bei 50 ppm kam es zu interstitiellen Ödemen (62).

3.2.3.4. Herzfunktion

DOWELL et al. (23) beatmeten Jagdhunde 1 Stunde lang mit 3 - 16 ppm NO_2. Sie beobachteten dabei eine Senkung des Blutdruckes, der Pulsfrequenz, des Herzminutenvolumens und des Schlagvolumens.
Dagegen beobachtete ZORN (147) bei Ratten, Kaninchen und Katzen und HINE et al. (69) bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, Kaninchen und Hunden nach ähnlicher Gaskonzentration und Expositionsdauer eine Erhöhung der Pulsfrequenz.

3.2.3.5. Leistungsminderung

MURPHY et al. (91) ließen Mäuse 6 Stunden lang 3,7 - 20,9 ppm NO_2 einatmen und stellten ab 7,7 ppm eine Verminderung der Rennaktivität für die Dauer eines Tages fest.

3.2.3.6. Augenbindehäute

HINE et al. (69) beobachteten bei Mäusen, Ratten, Meerschweinchen, die 5 Minuten bis 1 Tag 40 ppm NO_2 inhalierten, Rötung der Conjunctiven und Augentränen.

3.2.3.7. Zellwachstum in der Kultur

LIPP und WAGNER (81) exponierten Gewebskulturen von Hühnerembryos 5 Stunden lang 0,5 - 15 ppm NO_2. Ab 1 ppm zeigte das Lungen-, Herzmuskel-, Leber-, Haut- und Brustgewebe innerhalb 24 Stunden ein geringeres Zellwachstum. Über 5 ppm steigerte sich dieses Ergebnis nicht mehr.

3.2.3.8. Veränderung der Blutwerte

EHRMAN et al. (29) exponierten Mäuse 1 Stunde lang 10, 5 oder 1 ppm NO_2. Bei 10 ppm wurde nach der Exposition bei den Tieren eine geringere Hb-Konzentration und Erythrozytenzahl festgestellt. Bilirubin und Met-Hb waren erhöht. Bei 5 ppm waren auch noch der Hb-Gehalt und die Erythrozytenzahl geringer, bei 1 ppm wurden jedoch keine Veränderungen mehr gemessen. Bei keiner Gaskonzentration konnten Veränderungen des Hämatokrits, des PH-Wertes und der Leukozytenzahl nachgewiesen werden. Es wird angenommen, daß die hämolytische Anämie durch die Ionen, die im Respirationstrakt bei der Reaktion von NO_2 und H_2O entstehen, verursacht wird, da diese Ionen die Zellatmung behindern.

Über einen Anstieg des Methämoglobingehaltes berichten mehrere Forscher.

WAGNER (142) konnte bei Ratten, die er nur 1 Stunde lang mit 10 ppm NO_2 beatmete, eine Verdoppelung des Met-Hb-Wertes feststellen. Mc CORD et al. (19) maßen im Blut

von Ratten nach 6-stündiger Inhalation von 70 ppm NO_2 (12 - 17 % davon NO) 2,6 % Met-Hb.
PRYOR et al. (104) beobachteten bei 12 Hunden, die 180 ppm NO_2 + N_2O_4 atmeten, einen signifikanten Met-Hb-Konzentrationsanstieg von 325 mg/100 g Blut auf 700 mg/100 g Blut.
Auch MAC QUIDDY et al. (106) konnten in verschiedenen Tieren, die eine Stunde lang über 100 ppm NO_2 einatmeten, meßbare Mengen Met-Hb nachweisen. 1 - 2 Stunden nach der Exposition waren diese Mengen wieder verschwunden.

3.2.3.9. Veränderung der Enzymaktivität

BUCKLEY und BALCHUM (11) beobachteten bei Meerschweinchen, die sie 4 1/2 Stunden 40 ppm NO_2 atmen ließen, erhöhte LDH-Werte in Leber, Niere, Serum und erhöhte Aldolase-Werte in Leber, Niere, Milz und Serum. Auch der Sauerstoffverbrauch in Leber-, Milz- und Nierengewebe war erhöht.
EHRLICH (27) jedoch, der Hamster 2 Stunden lang 35 und 50 ppm NO_2 exponierte, registrierte in deren Herz- und Lebergewebe eine verminderte LDH-Aktivität.

HENRY et al. (62) stellten bei Eichhörnchen nach 2-stündiger Exposition mit 35 und 50 ppm einen Anstieg der Serum-LDH-Isoenzyme auf Band 2 fest, bei nur 10 ppm verschoben sich die LDH-Isoenzyme auf das anaerobische Band 5. Das war nach 8 Tagen reversibel.

RAMAZZOTTO und RAPPAPORT (107) setzten Rattengewebe in vitro nur 1 Minute lang 33 ppm NO_2 aus, und zwar 5, 4, 3 oder 2 l/Minute. Je mehr Liter der mit NO_2 angereicherten Luft pro Minute vorhanden war, desto mehr stieg die Aldolaseaktivität an.

3.2.3.10. Veränderung der Hormone

TUSL et al. (136) ließen Ratten 20 - 115 ppm NO_2 einatmen, um Veränderungen der Corticosteronsekretion festzustellen. Sie konnten sehen, daß nach 2 Stunden mit 40 ppm NO_2 der Plasmacorticosteronspiegel anstieg, bei chronischer Exposition jedoch wieder zum Ausgangswert zurückging. Dies beweist, daß das System Hypophyse - Nebenniere bei kurzzeitigen NO_2-Expositionen in Funktion tritt. Die dabei ausgeschütteten Corticoide spielen eine große Rolle bei der Resistenzbildung gegen Stress jeglicher Art.

3.2.4. Zur Frage der Infektionsanfälligkeit

In der Literatur kann man übereinstimmend feststellen, daß sich nach NO_2-Exposition die Infektionsanfälligkeit gegen Bakterien und Viren erhöht. Dies zeigt sich nach kurzzeitigen Expositionen besonders in der erhöhten Mortalitätsrate und in der verminderten Fähigkeit der Tiere, Mikroorganismen aus ihrer Lunge zu entfernen.

Das letztere wurde teilweise schon unter Punkt 3.2.2.2. abgehandelt. EHRLICH und HENRY (27, 62, 63) beobachteten, daß durch verminderte Cilienaktivität und Schleimproduktion eine bessere Kolonnisation der Mikroorganismen möglich ist. Die Clearance der Atemwege wird verzögert oder vermindert. Hinzu kommt noch die herabgesetzte Phagocytosefähigkeit nach NO_2-Expositionen.
ACTON und MYRVIK (2) beatmeten Kaninchen 3 Stunden lang mit 5, 15, 25 oder 50 ppm NO_2. Zuvor gaben sie den Tieren Parafluenza-3-Viren. Ab 15 ppm wurde die Widerstandsfähigkeit der Tiere stark geschwächt und die Phagocytosefähigkeit für BCG-Vaccine war herabgesetzt.
Eine Abnahme der Phagocytosefähigkeit stellten auch GARDNER et al. (48) fest, die Kaninchen 3 Stunden lang 8, 16, 20, 36 oder 60 ppm NO_2 inhalieren ließen.
VASALLO et al. (138) ließen auf Alveolarphagocyten von Kaninchen 30 Minuten lang 2,5 - 15 Millimol NO_2-Gas einwirken und brachten sie dann in vitro 15 Minuten mit Staphylokokken und Pseudomonas zusammen. Dabei kam heraus, daß die Lebensfähigkeit der Bakterien größer wird, je mehr die NO_2-Konzentration steigt, und daß die Phagocytosefähigkeit so fällt, wie die Gaskonzentration zunimmt.
GOLDSTEIN et al. (50) erkannten bei Mäusen, die sie mit Staphylokokken infizierten und dann 4 Stunden lang mit 1,9 - 14,8 ppm NO_2 beatmeten, ab 7 ppm einen signifikanten

Abfall der bakterioziden Lungenaktivität.
VALAND et al. (137) infizierten Kaninchen mit Pockenviren und exponierten sie dann 3 Stunden 25 ppm NO_2. 4 Tage lang fehlte bei den Tieren jeglicher Widerstand gegen die Infektion. In vitro fanden sie heraus, daß die exponierten Tiere in dieser Zeit unfähig sind, Interferon, eine antivirale Substanz, zu bilden.
Nach EHRLICH (27) zeigt sich die erhöhte Infektionsanfälligkeit durch NO_2-Einwirkung hauptsächlich in den veränderten Letalitätsraten. Er beatmete Mäuse 2 Stunden lang mit 1,5 - 25 ppm NO_2 und infizierte sie 1 Stunde danach mit Klepsiella pneumoniae. Ab 3,5 ppm beobachtete er einen Anstieg der Letalitätsrate um 100 % gegenüber den Kontrolltieren. Bei 2,5 ppm war noch kein nachteiliger Effekt zu sehen. Wurden die Mäuse 1 - 24 Stunden vor der NO_2-Exposition infiziert, so stieg die Letalitätsrate bei 25 ppm von 50 % (Kontrolltiere) auf 100 %.
Auch hier war bei 2,5 ppm noch kein Unterschied zu erkennen. Auch bei den Hamstern, die er 2 Stunden lang 35 ppm NO_2 inhalieren ließ, stieg die Letalitätsrate von 9,6 % auf 44,7 %; bei den Eichhörnchen konnte er ähnliches feststellen. Die Versuche, die PURVIS (105) zusammen mit EHRLICH an Mäusen durchführte, ergaben genau dieselben Ergebnisse. Alle 3 Eichhörnchen, die HENRY et al. (62) 2 Stunden lang mit 50 ppm NO_2 beatmeten und dann mit Klepsiella pneumoniae infizierten, waren nach 3 Tagen tot.

Bei seinen Versuchen mit Hamstern, die er 2 Stunden 15 ppm NO_2 aussetzte und dann infizierte, stieg die Letalitätsrate ebenso (63).

3.2.5. Zur Frage der Adaption und Toleranz

HENSCHLER et al. (65, 66) machten Versuche an Ratten und Mäusen, um den Mechanismus der Toleranzsteigerung bei wiederholter Einatmung von Lungenödem erzeugenden Gasen aufzuklären. Einen Teil der Tiere ließen sie zunächst 6 Stunden lang 2,5 - 40 ppm NO_2 einatmen. Später verabreichten sie sämtlichen Tieren höhere, letale Dosen NO_2. Dabei konnte festgestellt werden, daß bei den zuvor schon exponierten Tieren gegenüber den erstmals exponierten die LC_{50} (Dosis, die für 50 % der Tiere tödlich ist) signifikant erhöht war.

Ähnliche Versuche machten GRANDJEAN et al. (52). Sie bestimmten zunächst die Letalitätsraten bei Mäusen nach 6-stündiger Inhalation von 20, 40, 100 oder 200 ppm NO_2. Bei 20 und 40 ppm trat kein Todesfall auf, bei 100 ppm starben 22 %, bei 200 ppm 92 % der Tiere. Sie stellten fest, daß diese Letalitätsraten durch eine vorherige 6-stündige Exposition mit nur 20 ppm NO_2 beträchtlich gesenkt werden können, da die Tiere die zweite Exposition dann eher tolerieren. Zum Beispiel sank die Letalitätsrate bei Mäusen, die 200 ppm einatmeten, so von 92 % auf 1,2 %.

DILLMAN et al. (22) führen diese Toleranzbildung auf Veränderungen in den Alveolarsepten zurück. Sie beobachteten bei Mäusen, die 6 Stunden lang 35 ppm NO_2 atmeten und 36 Stunden später seziert wurden, eine Verdickung der Alveolarsepten um das 1 1/2 fache durch Volumenvermehrung der Zellen. Dadurch kommt es zur Verlängerung der Diffusionsstrecke, die Diffusion der schädlichen Gase wird gehemmt.

3.3. Die pathophysiologische Wirkung der langfristigen Exposition gegenüber NO_2 beim Säugetier

3.3.1. Letale Dosis

Bei Langzeitexpositionen genügen schon niedere NO_2-Konzentrationen um eine Erhöhung der Letalitätsrate zu bewirken. Werden die Tiere mehrere Monate ohne Unterbrechung dem Gas ausgesetzt, so reichen schon 4,4 ppm (121). In Versuchen, bei denen die Tiere nicht andauernd dem Gas ausgesetzt sind, die Tiere sich also zwischendurch erholen können, werden trotz längerer Expositionsdauer höhere NO_2-Konzentrationen benötigt. In Tabelle 6 sind die Ergebnisse verschiedener Autoren zusammengefaßt.

Tabelle 6

Letalität bei Tieren nach Langzeitexpositionen

Tiere	NO_2-Konz. ppm	Dauer	Modus	Letalität	genauere Angaben	Referenzangabe
Ratten	0,5	90 Tage	andauernd	-		SIEGEL (121)
Meerschweinchen				-		
Hunde				-		
Hunde	4,4	90 Tage	andauernd	-		
Affen				-		
Ratten				+		
Kaninchen				+		
Hunde	11,7	90 Tage	andauernd	-		
Ratten				+		
Meerschweinchen				+		
Kaninchen				+		
Affen				+		
Ratten	12,5	213 Tage	andauernd	(+)	1/9 starben	FREEMAN + HAYDON (38)
	25	180 Tage	andauernd	+	11 von 15 starben	

Ratten	5	18 Monate	6 Std/Tag	-		WAGNER et al. (143)
Meerschweinchen			5 Tage/Woche	-		
Mäuse				-		
Hamster				-		
Kaninchen				-		
Hunde				-		
Ratten	35-40	6 Wochen	8 Std/Tag	+	4 von 15 starben	SIEGEL (121)
Meerschweinchen			5 Tage/Woche	+	8 von 15 starben	
Affen				+	3 von 3 starben	
Kaninchen				+	2 von 3 starben	
Hunde				-	0 von 2 starben	
Hamster	45-55	10 Wochen	21 - 23 Std. Tag	+	13 von 48 starben nach 2 od. 3 Tagen	KLEINERMANN + COWDREY (75)
Mäuse	20	2 Wochen	6 Std/Tag	+	je höher die Konzentration, desto höher die Letalitätsrate.	GRANDJEAN et al. (52)
	40	jeweils	5 Tage/Woche	+		
	100			+		
	200			+		

\+ Letalitätsrate ist erhöht - Letalitätsrate nicht erhöht

3.3.2. Wirkung auf den Respirationstrakt

3.3.2.1. Lungenfunktion

Auch niedere NO_2-Konzentrationen, über längere Zeit eingeatmet, führen zur Erhöhung der Atemfrequenz, siehe Tabelle 7. Das Atemminutenvolumen bleibt gleich, da in gleichem Maße das Atemzugvolumen kleiner wird (32, 64).

Einen vermehrten Sauerstoffverbrauch am Ende jeder Woche konnten WAGNER et al. (143) bei Kaninchen, die sie 18 Monate lang 6 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche 25 ppm NO_2 atmen ließen, feststellen. Bei 1 ppm und 5 ppm traf dies nicht zu.
HAYDON et al. (60) berichten, daß es nach chronischen NO_2-Expositionen zu einer Vergrößerung des Atemwegwiderstandes kommt. Sie beobachteten an Ratten, die sie 90 Wochen 0,8 ppm bzw. 16 Wochen 4 ppm NO_2 inhalieren ließen, eine vergrößerte Inspirations- und Exspirationsphase. Sie führen dies auf vermehrte Schleimbildung und Fibrinablagerung in den Alveolen zurück. Keine Veränderung des Exspirationswiderstands sahen BALCHUM et al. (6) und VAUGHAN et al. (139). Der erste exponierte Meerschweinchen 6 Monate lang 5 mal/Woche täglich 4 bzw. 7 1/2 Stunden 5 ppm NO_2, der andere ließ Hunde 16 Stunden täglich 18 Monate lang 0,5 - 2 ppm NO_2 + 0,2 ppm NO einatmen.

ARNER und RHOADES (5) stellten nach ihren Versuchen mit Ratten - sie setzten sie 9 Monate lang an 5 Tagen in der

Tabelle 7

Atemfrequenzänderungen bei Tieren nach langzeitigen NO_2-Expositionen

Tier	NO_2-Konz. ppm	Expositionsdauer	Atemfrequenz	Bemerkungen	Erholung	Reverenzangabe
Ratten	0,8	2 Jahre	erhöht	63 Züge/Min Kontrolltiere 49 Züge/Min		HAYDON et al. (60)
Ratten	0,8	2 Jahre	erhöht	um 20 %, beginnt mit Exposition und wird dann immer stärker		FREEMAN et al. (39)
Meerschweinchen	1	6 Monate lang 8 Std/Tag	erhöht			KOSMIDER und MISIEWICZ (77,78)
Ratten	2	andauernd	erhöht		nach 2 Jahren	FREEMAN et al. (41,44)
Ratten	0,8 4 12 25	90 Wochen 16 Wochen 55-117 Wochen 7 Wochen	erhöht erhöht erhöht erhöht	um 20 % um 20 % um 50 % um 100 %	geht innerhalb 36 Wochen auf 20% zurück	HAYDON et al. (60)
Eichhörnchen	5	169 Tage	erhöht			FENTERS et al.(32)
Eichhörnchen	5	60 Tage 30 Tage	erhöht erhöht			HENRY et al. (64)
Ratten	12,5	213 Tage	erhöht			FREEMAN, HAYDON (38)

Woche 2,9 ppm NO_2 aus - einen 13 %igen Abfall der Lungennachgiebigkeit fest.
Eine Vergrößerung des funktionellen Residualvolumens beobachtete man bei Ratten, die andauernd 10 - 25 ppm NO_2 ausgesetzt waren und bei Kaninchen, die 4 Monate 8 - 12 ppm NO_2 atmeten (42, 21).
KOSMIDER et al. (77) berichten von Störungen im Säuren - Basen-Haushalt. Sie beatmeten Meerschweinchen 6 Monate lang täglich 8 Stunden mit 1 ppm, dabei kam es zur Senkung des Blut-PH-Wertes und zur Erhöhung des CO_2-Partialdrucks, des Gesamtkohlensäurespiegels, des aktuellen und Standardbikarbonatwertes und zur Anreicherung von Pufferbasen.
SHERWIN und RICHTERS (113) maßen mit Hilfe von radioaktiven Stoffen bei Mäusen, die sie zuvor 18 bzw. 35 Tage lang 4 - 7 ppm NO_2 ausgesetzt hatten, eine erhöhte Lungenkapillarpermeabilität (Blut-Alveole).

3.3.2.2. Clearance der Atemwege

EHRLICH und HENRY (28) beobachteten bei Mäusen, die sie 6, 18 oder 24 Stunden/Tag nur 0,5 ppm NO_2 atmen ließen, eine verminderte Fähigkeit, ihre Lungen von lebensfähigen Bakterien zu reinigen. Bei den Gruppen, die täglich 6 bzw. 18 Stunden exponiert wurden, trat dies nach 9 Monaten ein, bei andauernder Exposition schon nach 6 Monaten.

FREEMAN et al. (41) führen die geringere Reinigungsfunktion bei Ratten nach andauernder Inhalation von 2 ppm auf den Verlust der Cilien zurück. Bei Ratten, die 6 Wochen andauernd 6 ppm einatmeten, war die mucociliare Clearance eine Woche nach Ende des Versuchs wieder normal (49).
RICHTERS et al. (108) behandelten Meerschweinchen mit Tetrazyklinen und setzten sie 10 ppm NO_2 aus. Schon nach einer Woche zeigten die Gewebskulturen der exponierten Tiere ein häufigeres Vorkommen von Pseudomonas aeruginosa als die der Kontrolltiere.

3.3.2.3. Lipidperoxidation an der Alveolaroberfläche

THOMAS et al. (131) berichten von einem kumulativen Anstieg der Lipidperoxidation der Lungenfette von Ratten, die sie 6 Tage lang 5 Stunden pro Tag 1 ppm NO_2 aussetzten.

3.3.2.4. Veränderung der Lungenenzymaktivität

BUCKLEY und BALCHUM (13) ließen Meerschweinchen 12, 26 oder 32 Tage dauernd 10 ppm NO_2 atmen und stellten fest, daß der O_2-Verbrauch in der Lunge bei allen 3 Expositionszeiten erhöht war. Die Aldolaseaktivität war nach 12 Tagen erhöht, nach 26 Tagen jedoch wieder geringer. Die LDH-Aktivität war erhöht. Auch nach 10-wöchiger Exposition mit 15 ppm NO_2 zeigten die Meerschweinchen einen signifikanten Anstieg der LDH- und Aldolaseaktivität. Diese ge-

steigerte Enzymaktivität führen die beiden auf Gewebsschädigungen zurück (11). Ferner beobachteten sie in den Lungen der Meerschweinchen, die sie 26, 33 oder 44 Tage lang 15 ppm NO_2 atmen ließen, eine Verminderung der schnellbeweglichen, aerobischen und einen Anstieg der langsam beweglichen, anaerobischen Isoenzyme (12).

BUCKLEY und LOOSLI (14) sahen bei Mäusen, die sie 6 - 8 Wochen 40 ppm NO_2 exponierten, daß deren Bronchialepithelien und Alveolen nahe bei den Endbronchiolen vermehrt LDH-positive Zellen aufwiesen. Die cytoplasmatische Verteilung von LDH wiederum war unverändert. Alkalische Phosphatase trat vermehrt an jenen Stellen auf, welche beschädigt waren. Eine gesteigerte LDH-Aktivität fanden sie auch schon nach 6-tägiger Exposition mit 35 ppm, ferner mehr saure Phosphatase. Nach 20 Tagen war der O_2-Verbrauch des Lungengewebes signifikant angestiegen.

3.3.2.5. Fettstoffwechsel und Eiweißstoffwechsel

Über eine Störung des Fettstoffwechsels in der Lunge berichten ARNER und RHOADES (5), nachdem sie Ratten 9 Monate lang 5 Tage/Woche 2,9 ppm NO_2 ausgesetzt hatten. Der Lungenfettgehalt fiel um 8,7 %, die total gesättigten Phospolipidfettsäuren waren vermindert und die Oberflächenspannung der Lungenwaschflüssigkeit war verkleinert.

Dagegen beobachteten WILLIAMS et al. (145) bei Ratten, die sie 28 Tage 15 ppm NO_2 atmen ließen, eine größere

Oberflächenspannung der Lungenwaschflüssigkeit. Die Phospholipid- und die Lezithinkonzentration war auch erhöht. Es scheint möglich zu sein, daß die Veränderung der Oberflächenspannung, die auf einer erhöhten Lezithinkonzentration beruht, die Ursache für die Lungenschädigung ist.

SHERWIN (114) untersuchte die Lungenwaschflüssigkeit von Meerschweinchen, die er zuvor 1 Woche lang 0,4 ppm NO_2 atmen ließ, um eventuelle Veränderungen des Eiweißstoffwechsels festzustellen. Die Elektrophorese zeigte bei 8 von 9 Tieren einen höheren Proteingehalt als bei den Kontrolltieren.

3.3.2.6. Morphologische Veränderungen

Über pathologische Veränderungen der Lunge nach chronischen NO_2-Expositionen ist in der Literatur sehr vieles zu finden. In Tabelle 8 sind die Versuche zusammengestellt, bei denen die Versuchstiere nach der Exposition keine krankhaften Veränderungen der Lunge zeigten, in Tabelle 9 jene Versuche, bei denen Lungenschäden festgestellt wurden. Die Tabelle 10 verdeutlicht die Gewichtszunahme der Tierlungen nach langzeitigen NO_2-Expositionen.

Tabelle 8

Tierversuche, bei denen nach chronischer NO_2-Exposition nichts Pathologisches in der Lunge feststellbar war.

Tier	NO_2-Konzentration, ppm	Expositionsdauer	Referenzangabe
Ratten	0,15 - 0,5	andauernd 2, 4, 5, 6 Wochen	RIPPERTON JOHNSTON (110)
Ratten Meerschweinchen Hunde	0,5	andauernd 90 Tage	SIEGEL (121)
Ratten	0,8	andauernd 2 Jahre	HAYDON et al. (60)
Ratten Mäuse Meerschweinchen	3 - 4	3 Std/Tag 5 Tage/Woche 6 Monate lang	GRAY et al. (53)
Hunde, Mäuse Kaninchen Meerschweinchen Ratten, Hamster	5	6 Std/Tag 5 Tage/Woche 18 Monate lang	WAGNER et al. (143)
Mäuse	25	30 Min/Tag 5 Tage/Woche 4 1/2 Monate lang	BOREN (9)
Meerschweinchen Kaninchen	25	4 Std/Tag 30 mal in 45 Tagen	HINE et al. (68)

Tabelle 9

Pathologische Veränderungen in Tierlungen nach chronischer NO_2-Exposition

Tier	NO_2-Konz. ppm	Expositionsdauer	pathologische Veränderungen	Referenzangabe
Kaninchen	0,25	4 Std/Tag 6 Tage lang	strukturelle Veränderungen der Kollagenfasern, nicht reversibel	MUELLER, HITSCHCOCK (90)
Mäuse	0,5	6 bzw. 18 Std/Tag 3 Mon. lang	Pneumonitis, charakterisiert durch peribronchiale und interstitielle Lymphocyteninfiltrationen; kubisches Bronchialepithel erscheint normal, einige Alveolarseptenbrüche	BLAIR, HENRY, EHRLICH (8)
		24 Std/Tag 3 Monate	Pneumonitis mit einigen verstopften Bronchiolen, in diesen Zonen säulenförmiges Bronchiolarepithel mit weniger Cilien, gedehnte Alveolen mit dünneren Wänden, Alveolarseptenbrüche	
		6 bzw. 18 Std/Tag 6 Monate	Pneumonitis wie nach 3 Monaten, Mucosa der Bronchen stark entzündet, mit Erosionen und	

	Cilienverlust, Übergang der Bronchiolen zu Alveolen teilweise oder ganz verstopft mit Zelltrümmern, Alveolarexpansion und Alveolarseptenbrüche.
24 Std/Tag 6 Monate	Pneumonitis, stärker als bei 6- oder 18-stündiger Exposition, sonst gleich.
6, 18 bzw. 24 Std/Tag 9 Monate	Pneumonitis nicht mehr so stark wie bei kürzerer Exposition, Alveolarwände dicker, geringere Alveolenexpansion.
6 Std/Tag 12 Monate	milde Pneumonitis, Auftreten von Erosionen im Bronchiolenepithel.
18 Std/Tag 12 Monate	starke Pneumonitis mit weitverbreiteten interstitiellen und peribronchialen Lymphozyteninfiltrationen, Auftreten von Erosionen im Bronchiolarepithel.

		24 Std/Tag 12 Monate	starke Pneumonitis, teilweise im Stadium der grauen Hepatisation mit Exsudat in den Alveolen, Infiltrate von polymorphnukleären Leukocyten, Auftreten von Erosionen im Bronchiolarepithel	
Ratten	0,8	andauernd 2 Jahre	Hyperämie der Lungenblutgefäße, amorphes Material und Makrophagen in den Alveolen.	HAYDON et al. (60)
Ratten	0,9 + 0,9 O_3	andauernd 60 Tage	Lungen sehen makroskopisch und mikroskopisch wie bei fortgeschrittenem Emphysem aus, sind angeschwollen, Alveolen sind verschieden groß und verschieden gestaltet, Verlust von Alveolarsepten, unterbrochene Alveolarwände, sehr große Lufträume.	FREEMAN (45)
Meerschweinchen	1	8 Std/Tag 6 Mon. lang	vermehrt Emphysem- und Atelektaseherde	KOSMIDER MISIEWICZ (78)
Eichhörnchen	1	493 Tage	Emphysembildung, verdicktes Bronchial- und Bronchiolarepithel.	FENTERS (33)

Ratten	2	andauernd	normale Abschilferung des Bronchiolenepithels ist verhindert, Verminderung oder Verlust der Cilien, verminderte Bläschenbildung des Cytoplasmas in die Luftwege hinein, stäbchenförmige, kristalloide, intracytoplasmatische Einschlüsse, inhomogenes Bronchiolenepithel erscheint homogen, erweiterte Alveolen mit verschiedener Größe.	FREEMAN et al. (41)
Ratten	2	2 Jahre	ultrastrukturelle Veränderungen in den terminalen Bronchiolen: Cilienverlust, keine Entwicklung neuer Cilien, Desorientierung der Basalkörperchen, Bildung von intracytoplasmatischen mit Cilien versehenen Alveolen, Bildung von intracytoplasmatischen, kristalloiden Einschlüssen.	STEPHENS et al. (125)

Ratten	2	andauernd	nach 3 - 10 Tagen Cilienverlust, Hypertrophie und Hyperplasie des terminalen Bronchiolenepithels, nach 21 Tagen sind trotz weiterer Exposition keine Schäden mehr festzustellen.	STEPHENS, FREEMAN, EVANS (124)
Ratten Affen	2	14 Monate	Hypertrophie des terminalen Bronchiolenepithels, besonders da, wo Bronchiolen in Alveolargänge übergehen.	FURIOSI et al. (47)
Ratten	2,5 + 0,25 O_3	2 Wochen 3 Wochen 6 Wochen	Zellgrenzen weitgehend verschwunden, abnormal gleichmäßiges Bronchiolarepithel mit Phagocyten, Lungengewebe ziemlich intakt.	FREEMAN et al. (45)
Ratten	4	2 Jahre	geringe Hyperplasie des Bronchialepithels, übermäßig viel Bindegewebe am Übergang der terminalen Bronchiolen in Alveolargänge, Schleimablagerung in Bronchen, eiweißartiges Material und Phagocyten in Alveolargängen und Alveolen.	HAYDON et al. (60)

Meerschweinchen	2	4 Std/Tag oder 7 1/2 Std/T. 5 Tage/Woche 6 Monate	Entzündung in Trachea: Leukocyteninfiltrationen, Dilatation der Kapillaren, geringe Dilatation der terminalen Bronchiolen, desquamative Pneumonitis in allen Tieren.	BALCHUM et al. (6)
Eichhörnchen	5	169 Tage	alveoläres Ödem	FENTERS et al. (32)
Ratten	6	6 Wochen	Hyperämie in Alveolenkapillaren, interstitielles Ödem, nach einer Woche reversibel	GIORDANO (49)
Kaninchen	8-12	3-4 Monate	nicht reversible destruktive Veränderungen an Alveolenwänden, nicht reversible Vergrößerung der Alveolen; hypertrophes und hyperplastisches Bronchialepithel, besonders in terminalen Bronchiolen (nach 1 Monat Erholung wieder normal); mehr Bindegewebe am Übergang von den Bronchiolen in die Alveolargänge, mehr Phagocyten, mehr und längere elastische Fasern (nicht reversibel)	HAYDON et al. (61)

Meer-schwein-chen	10	6 Wochen	Vermehrung der Typ 2 Pneumocyten, Ersatz der ultradünnen Typ 1 Zellen durch kubische Zellen oder säulenförmige Typ 2 Pneumocyten, dadurch Verdickung der Blut-Gas-Barriere, häufig intrazelluläre und extrazelluläre Fettkörper.	YUEN, SHERWIN (146)
Ratten	11	4Std/Tag 5 Tage/Woche 2-5 Wochen	Untersuchung direkt nach Exposition: akute Rhinitis, Tracheitis, Pneumonitis. Untersuchung 8 Wochen nach Exposition: keine entzündlichen Zeichen mehr, angedeutetes Emphysem.	GRAY et al. (55)
Ratten	12	2 Jahre	Hypertrophie und Metaplasie des Bronchial- und Bronchiolarepithels, Anstieg der Zahl der Becherzellen und ihrer Aktivität, Schleim und Fibrin in Alveolen, verschieden große Alveolen, vermehrt elastische Fasern. Reversibilität: Hypertrophie und -plasie geht wieder zurück, ebenso die Ablagerungen in den Alveolen. Die Alveolen behalten auch nach Ende der Exposition ihre verschiedenen Größen.	HAYDON et al. (60)
	25-100		Fortgeschrittenes Emphysem, voluminöse Lungen.	

Ratten	10-25	andauernd	voluminöse Lungen, größeres Lungengewicht durch Hypertrophie des respiratorischen Epithels, besonders an Endbronchiolen und Alveolargängen. Emphysembildung, Gesamtzahl der Lufträume um 50% vermindert	FREEMAN et al. (42)
Ratten	17	andauernd	nach 3 Tagen Cilienverlust, Gewebsverdickung in den terminalen Bronchiolen. Die geschädigten Epithelzellen werden nach 1 - 2 Tagen durch kubische Zellen ersetzt.	STEPHENS, FREEMAN, EVANS (124)
Ratten	17	3 Monate	Ultrastrukturelle Veränderungen des Lungenbindegewebes: Durchmesser der Kollagenfasern werden 15 x größer als bei Kontrolltieren (in den terminalen Bronchiolen). Basalmembran im Epithel der Endbronchiolen stark verdickt.	STEPHENS, FREEMAN, EVANS (123)
Ratten	17	andauernd	Hyperplasie der Endbronchiolen durch Typ II Epithelzellen, mehr Phagocyten, reversibel nach 1 Woche	EVANS, FREEMAN, STEPHENS (30)

Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten,	15-25	2 Std/Tag 5 Tage	Leichtes Lungenödem, chronische peribronchiale und perivaskuläre Entzündung, nach 7 Tagen völlige Genesung	KLEINERMAN, WRIGHT (73)
Meerschweinchen	15-20	2 Std/Tag 3 x/Woche 3 Wochen	nach 14 Tagen Bronchiolenerweiterung und Erweiterung der Alveolargänge ähnlich wie beim menschlichen Emphysem.	
Ratten	23 + CO + CO_2 +Aldehyde	2 1/2 - 24 Monate 6 Std/Tag 5 Tage/Woche	Emphysembildung	STUPFEL et al. (127)
Hunde	25	6 Monate	Emphysembildung, großblasige Alveolenerweiterungen, größere Festigkeit der Lunge, Kollagenfasern in ganzer Lunge vermehrt, besonders peribronchial und perialveolär mehr Retikulum- und Kollagenfasern	RIDDICK (109)
Ratten	25	41 Tage	Hypertrophie und Hyperplasie des Bronchen- und Bronchiolenepithels, säulenartige Zellen, Becherzellen vermehrt in den Hauptbronchen,	FREEMAN, HAYDON (38)

Ratten	25	157 Tage	fortgeschrittene Hypertrophie und Hyperplasie der Epithelzellen, Proliferation des Bindegewebes, freie Phagocyten und abgeschilferte Zellen in Alveolarräumen, Erweiterung der Alveolargänge und Alveolen, Septenbrüche, Emphysem.	FREEMAN, HAYDON (38)
Ratten Meerschweinchen Affen Kaninchen	35-40	8 Std/Tag 5 Tage/Woche 6 Wochen	hämorrhagisches Lungenödem	SIEGEL (121)
Mäuse	40	6-8 Wochen	Epithelveränderungen im ganzen Bronchialbaum, besonders in den terminalen Bronchiolen und Alveolen, Proliferation der Bronchenepithelzellen: zottenartige Vorwölbungen, freie Epithelzellen in terminalen Lufträumen.	BUCKLEY, LOOSLI (14)
Meerschweinchen	22-74	? Std/Tag	viele kleine Emphysemherde, Metaplasie des Alveolenepithels, milde chronische Entzündung, kein verstärkender und kollagenisierender Effekt auf Staublunge.	GROSS et al. (59)

Hamster	45-55	21-23 Std/Tag 10 Wochen	Lungenvolumen vergrößert, ausgedehnte Hyperplasie und Hypertrophie des Bronchiolen- und Alveolargangepithels, vergrößerte Epithelzellen mit hyperchromatischen Kernen, weniger Cilien, Entzündungszellen in Bronchiolen und im peribronchialen Bindegewebe, überall leichtes Lungenödem, auch Epithel der Trachea leicht hypertrophisch.	KLEINERMANN, COWDREY (75)
		nur 1 Woche	Befund wie oben, nur geringer, 4 Wochen nach Ende der Exposition war die Entzündung beinahe abgeklungen, Hyperplasie war nur noch gering.	
Meerschweinchen	75-85	2 Std/14 Tage 22 Monate lang	akute Epithelentzündungen (reversibel)	KLEINERMANN, WRIGHT (74)
Kaninchen	100		wie oben	
Mäuse	20-200	6 Std/Tag 5 Tage/Woche 8 Wochen	Alveolarseptenverdickung	GRANDJEAN et al. (52)

Tabelle 10

Gewichtszunahme von Tierlungen nach chronischer NO_2-Exposition

Tier	NO_2-Konz. ppm	Expositions-dauer	Lungengewicht	Referenzangabe
Ratten	1,5	andauernd	nach 4 Wochen erhöht	FREEMAN et al. (40)
Ratten	2	andauernd	steigt um 20 %	FREEMAN et al. (41)
Ratten	2,9	5 Tage/Woche 9 Monate	steigt um 12,7 %	ARNER, RHOADES (5)
Ratten	10-25	andauernd	nach 5 Tagen erhöht	FREEMAN et al. (42)
Ratten	15	28 Tage	erhöht	WILLIAMS et al. (145)

3.3.3. Schädigungen außerhalb des Atemtraktes

Langfristige NO_2-Expositionen von Tieren können auch außerhalb des Respirationstraktes zu Schädigungen führen. Wie die Verformungen der knöchernen Brustkörbe von Ratten (60), sind Veränderungen manchmal schon äußerlich zu beobachten, oft können sie aber nur durch internistische Befunderhebungen festgestellt werden.

3.3.3.1. Fellveränderungen

Das Fell von Ratten, die 2 Jahre lang über 12 ppm NO_2 ausgesetzt waren, wurde proportional zur Expositionsdauer und Höhe der Gaskonzentration immer glanzloser und schäbiger (60). Hamster zeigten nach 10-wöchiger Exposition mit 45 - 55 ppm NO_2 eine Braunverfärbung ihres Felles (75). Bei Meerschweinchen, die 6 Monate lang 8 Std/Tag 1 ppm atmeten, wurde Haarausfall und Haarbrüchigkeit festgestellt (77, 78).

3.3.3.2. Körpergewicht

Tiere zeigen nach langzeitigen NO_2-Expositionen häufig einen Abfall ihres Körpergewichts oder eine geringere Körpergewichtszunahme gegenüber den Tieren, die frische Luft atmen. Bei vielen Experimenten konnten die Forscher jedoch wiederum keine Abweichungen gegenüber Kontrolltieren feststellen. Dies könnte dadurch erklärt werden, daß der Gewichtsverlust durch die meist vergrößerten

Lungen ausgeglichen wird. In Tabelle 11 sind die Ergebnisse zusammengefaßt.

3.3.3.3. Körperliche Leistung

TUSL et al. (135) ließen Ratten 3 mal in der Woche bei 20 ppm NO_2 20 x 4 m schwimmen. Nach jeweils 4 Metern durften sie 20 Sekunden ausruhen. Während die Kontrolltiere, die frische Luft atmeten, durch das Training immer schneller wurden, fiel die Schwimmgeschwindigkeit der exponierten Ratten nach einem Monat signifikant. Bei der Exposition mit 5 ppm NO_2 fiel die Leistung gegenüber den Kontrolltieren um 25 %. Sogar schon bei 1 ppm war bei den selben Versuchen ein ganz geringer Leistungsabfall zu erkennen. GRANDJEAN et al. (52) konnten eine ähnliche Leistungsminderung bei Schwimmversuchen mit Mäusen feststellen, besonders bei Höchstleistungen beobachteten sie eine erhöhte Ermüdbarkeit. 2 Wochen nach Ende der Exposition hatten die Tiere sich wieder erholt. Sie hatten die Mäuse 2 Wochen lang 5 x/Woche täglich 6 Stunden 20 ppm NO_2 exponiert, dann jeweils die nächsten 2 Wochen mit 40, 100 bzw. 200 ppm. Ab 40 ppm und mehr trat dieser Leistungsabfall auf.

Mäuse, die mehrere Tage 4 - 7 ppm NO_2 atmeten, verloren allgemein an Aktivität (113), und Ratten hatten, nachdem sie 2 1/2 - 24 Monate täglich 6 Stunden lang 23 ppm NO_2 atmeten, schlechtere Fluchtreflexe (127).

Tabelle 11

Körpergewicht bei Tieren nach chronischer NO_2-Exposition

Tier	NO_2-Konz. ppm	Expos.-dauer	Körper-gewicht	Bemerkung	Referenzangabe
Ratten	0,15-0,5	6 Wochen	0		RIPPERTON, JOHNSTON (110)
Ratten,	0,5	90 Tage	0		SIEGEL (121)
Meerschweinchen,			0		
Hunde			-		
Kaninchen			-		
Mäuse	0,5	12 Monate 5 Tage/Woche	0		EHRLICH, HENRY (28)
Meerschweinchen	1	8 Std/Tag 6 Monate	0		KOSMIDER (77, 78)
Hunde	0,5-2	16 Std/Tag 18 Monate	0 0		VAUGHAN et al. (139)
Kaninchen	1,4	2 Std/Tag 15-17 Wochen	-	um 6% geringere Gewichtszunahme reversibel	MITINA (87)
	2,8		-	um 10% Gewichtsverlust, Kontrolltiere nahmen 11% zu	

Ratten	12	2 Jahre	-	reversibel	HAYDON et al. (60)
Ratten	12	9 Monate	-	um 20 %	FREEMAN et al. (43)
Ratten	12,5	213 Tage	-		FREEMAN, HAYDON (38)
Ratten	15	28 Tage	0		WILLIAMS et al. (145)
Ratten	23	6 Std/Tag 5 Tage/Woche 2 1/2-24 Monate	-		STUPFEL et al. (127)
Kaninchen Ratten Hamster Meerschweinchen	25	6 Std/Tag 5 Tage/Woche 18 Monate	0		WAGNER et al. (143)
Ratten	25	2 Jahre	-	nach 43 Tagen wachsen Ratten nicht mehr, reversibel	HAYDON et al. (60)
Kaninchen Meerschweinchen Tauben	50	6 Std/Tag 1 Monat	-		RONZANI (111)

- Körpergewicht oder Körpergewichtszunahme ist gegenüber den Kontrolltieren vermindert

0 Körpergewicht oder Körpergewichtszunahme ist gegenüber den Kontrolltieren unverändert

3.3.3.4. Blutwerte und Milzbefund

FREEMAN et al. (44) beobachteten bei Ratten, die sie ununterbrochen 2 ppm NO_2 exponierten, eine Polycytämie und eine Reduktion des mittleren korpuskulären Erythrocytenvolumens. 2 - 3 Wochen nach Beginn der Exposition war die Erythrocytenzahl um 40 - 100 % gestiegen, nach der Exposition gingen diese Werte wieder zurück. Mit Affen hatten sie ähnliche Ergebnisse, ebenso FURIOSI, der Affen und Ratten 14 Monate lang 2 ppm NO_2 atmen ließ. Bei den Affen stieg die Erythrocytenzahl um 29 %, bei den Ratten sogar um 42 %. Der Hämatokrit war gering erhöht, das mittlere Volumen der Erythrocyten war vermindert (47).

KAUT et al. (71) beobachteten bei Ratten, die sie 3 Monate lang 2,5 - 3,5 ppm NO_2 atmen ließen, einen Gewichtsanstieg der Milz. Nach weiterer Exposition verschwand dieser Befund wieder. Sie erklären dies durch eine Hyperplasie der erythrocytenbildenden Komponenten in der Milz, wie sie nach NO_2-Exposition bei der vorübergehenden Polycytämie vorkommt.

Weniger Erythrocyten zählte MITINA bei Kaninchen, nachdem sie 15 Wochen lang täglich 2 Stunden 2,8 ppm NO_2 atmeten. Außerdem stellte er einen geringeren Hb-Wert und eine reversible Leukozytose fest (87). Ratten, die 9 Wochen lang 5 mal in der Woche täglich 6 Stunden Nitrose Gase (12 - 17 % NO; 83 - 88 % 24 ppm NO_2) atmeten, entwickelten 4,5 - 21,7 % Met-Hb. 11 Tage nach Expositionsende waren noch beträchtliche Mengen vorhanden (19).

Der D- 2,3-diposphoglyceratgehalt der roten Blutkörperchen von Meerschweinchen stieg nach einwöchiger Exposition mit nur 0,4 ppm NO_2 signifikant an (85).
Zu einem Anstieg der Erythrocytensedimentationsrate kam es bei Eichhörnchen nach dauernder Exposition mit 5 ppm.
Das Differentialblutbild zeigte keine Veränderungen (32).
Auch WAGNER et al. (143) konnten bei Hunden, Kaninchen, Ratten, Hamster, Meerschweinchen, die intermittierend bis zu 18 Monaten 1,5 oder 25 ppm NO_2 atmeten, keine Veränderungen der Blutwerte feststellen.

3.3.3.5. Veränderung der Enzymaktivität

BUCKLEY und BALCHUM sind im Zusammenhang mit Enzymaktivitätsveränderungen nach NO_2-Expositionen von Tieren als erste zu nennen. Sie ließen Meerschweinchen 12, 26 oder 32 Tage dauernd 10 ppm NO_2 atmen und konnten feststellen, daß der O_2-Verbrauch bei allen drei Expositionszeiten in der Niere erhöht war, in Leber und Milz dagegen erst nach 32 Tagen.
Die Aldolaseaktivität war in der Leber nach 32 Tagen erhöht, nach 26 Tagen war sie in Niere und Milz geringer. Die Lactatdehydrogenase (LDH)-Aktivität war in Lunge, Leber und Niere erhöht. Es ist möglich, daß Produkte der Reaktion zwischen NO_2, Blut und Lunge in den Blutkreislauf gelangen und für diese Enzymveränderungen sorgen oder daß es durch die NO_2-Inhalation zu einer Stressituation kommt, welche für die Enzymveränderungen verantwortlich ist (13). Auch nach 10-wöchiger Exposition mit 15 ppm NO_2 zeigten die

Meerschweinchen einen signifikanten Anstieg der LDH-Aktivität - sie ist für den Gewebestoffwechsel verantwortlich - in Leber und Niere, nicht dagegen in Milz und im Blut. Die Aldolase-aktivität (glykolytisches Enzym) stieg hier in Leber, Milz, Niere und Serum. Der O_2-Verbrauch war nur in Milz und Niere erhöht, nicht dagegen in der Leber. Diese gesteigerte Enzym-aktivität führen die beiden auf Gewebsschädigungen zurück (11). Eine NO_2-Wirkung auf LDH-Isoenzyme in Leber und Niere konnte nicht beobachtet werden (12).

SHERWIN et al. (117) erkannten schon nach 1 - 3 Wochen bei Meerschweinchen, die nur 2 ppm atmeten, eine erhöhte LDH-Aktivität.
KOSMIDER et al. (77) konnten feststellen, daß die Aktivität sämtlicher Enzyme, die am Elektronen- und Aktivtransport beteiligt sind, durch chronische Inhalation von NO_2 be-einträchtigt wird, und daß es dadurch zu Stoffwechsel-störungen kommt. Sie ließen Meerschweinchen 6 Monate lang 8 Std/Tag 1 ppm NO_2 einatmen, dabei kam es zu einer Re-aktionsabschwächung von saurer und alkalischer Phosphatase, Bernsteinsäure-Dehydrogenase, ATP-ase.

3.3.3.6. Fettstoffwechsel und Eiweißstoffwechsel

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von NO_2 auf den Fettstoffwechsel machten KOSMIDER und MISIEWICZ. Sie exponierten Meerschweinchen 6 Monate lang täglich 8 Stunden 1 ppm. Das Serum der Tiere zeigte danach einen signifikanten Anstieg des Gesamtcholesterolgehalts und

der Gesamtlipide im Vergleich zu den Kontrolltieren. Der Lebercholesterolgehalt fiel (76).
KOSMIDER und MISIEWICZ benutzten ihre Tierversuche auch, um die NO_2-Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel zu untersuchen. Sie entdeckten im Blutserum der Meerschweinchen eine Senkung des Gesamteiweißes durch Störung der Eiweißsynthese. Die Elektrophorese zeigte eine Verminderung der Albumine und der α_2- und γ-Globuline und eine Vermehrung der α_1 und β-Globuline (78).
MITINA (87) beobachtete bei Kaninchen, die er mehrere Wochen intermittierend 2,8 ppm NO_2 atmen ließ, eine Senkung der Serumalbumine und einen Anstieg der Serumglobuline. Alle Meerschweinchen, die 7 bzw. 14 Tage 0,5 ppm NO_2 atmeten, hatten mehr Protein im Urin als die Kontrolltiere. Dies betraf alle 3 Proteinhauptgruppen, Albumine, α-, β-Globuline und γ-Globuline. Intermittierende Exposition mit gleicher Gaskonzentration und gleicher Expositionsdauer ergab ähnliche Ergebnisse (115).

3.3.4. Zur Frage der immunologischen Effekte

Im Serum von Meerschweinchen, die bis zu 6 Monaten 4 oder 7 1/2 Std/Tag 5 ppm exponiert wurden, erschien nach 2 Monaten eine zirkulierende Substanz ähnlich den Lungengewebsantikörpern. Die Titer dieser Antikörper stiegen mit der Gaskonzentration und der Expositionsdauer. Bei 15 ppm NO_2 konnten Lungengewebsantikörper in Serumverdünnungen,

größer als 1 : 100 000, nachgewiesen werden. Die gebildeten Antikörper der Tiere, die 1 Jahr lang 15 ppm NO_2 atmeten, reagierten in vitro mit dem Lungengewebe der Kontrolltiere (6).
SHERWIN et al. (118) führen häufigere und größere Phagocytenansammlungen nach NO_2-Expositionen auf immunopathologische Mechanismen durch Lungenschäden zurück. Ihre Meerschweinchen atmeten 1 - 7 Wochen 10 ppm NO_2 und zeigten danach größere und um 63 % häufigere Phagocytenansammlungen.
Kaninchen, die 15 - 17 Wochen 2 Std/Tag 2,8 ppm NO_2 atmeten, hatten vermehrt Globuline im Serum (87).

3.3.5. Zur Frage der Infektionsanfälligkeit

Besonders EHRLICH, HENRY und BLAIR (26, 27, 28, 8) berichten über erhöhte Infektionsanfälligkeit von Tieren nach chronischen NO_2-Expositionen. Sie ließen Mäuse bis zu 12 Monate lang 6, 18 oder 24 Std/Tag 0,5 ppm NO_2 einatmen und infizierten sie am Ende der Exposition mit Klepsiella pneumoniae. Anhand der erhöhten Krankheitsanfälligkeit und der gesteigerten Mortalitätsrate gegenüber den Kontrolltieren konnten sie nachweisen, daß auch nach chronischen NO_2-Expositionen die Widerstandskraft gegen Klepsiella pneumoniae herabgesetzt ist. Schon die Infizierung nach 30 Tagen NO_2-Exposition hatte bei der ununterbrochenen als auch bei der unterbrochenen Exposition eine gesteigerte Letalitätsrate zur Folge. Nach 3 Monaten

starben 92 % der ununterbrochen exponierten Tiere (Kontrolltiere: 54 %), nach 6 Monaten starben 88 % (48 %), nach 9 Monaten starben 70 % (54 %). Wurden die Tiere erst infiziert und dann 1,5 ppm exponiert, so stieg die Letalitätsrate auch.

RONZANI (111) erklärt die verminderte Widerstandsfähigkeit der Kaninchen, Meerschweinchen und Tauben, die er einen Monat lang täglich 6 Stunden über 50 ppm NO_2 atmen ließ, durch die verringerte Produktion von spezifischem Antitoxin.

Auch KOSMIDER und MISIEWICZ (78) beobachteten bei ihren Versuchen mit Meerschweinchen (6 Monate, 8 Std/Tag, 1 ppm NO_2) vermehrt Infektionen, vor allem in den Atemwegen. Sie begründen dies mit dem Immunitätsrückgang, welcher durch die Störung der Eiweißsynthese hervorgerufen würde. Die Immunoelektrophorese zeigte die Verminderung sämtlicher Immunoglobuline.

HENRY et al. (64) infizierten Eichhörnchen, die sie 5 bzw. 10 ppm NO_2 aussetzen, 24 Stunden vor der Exposition mit Influenza-Viren. 3 Tage danach waren bei der Exposition mit 10 ppm alle 3 Eichhörnchen tot, bei der kleineren Gaskonzentration starb nur ein Tier. Die Kontrolltiere überlebten alle.

Ganz andere Ergebnisse brachten BUCKLEY und LOOSLI (14) heraus. Sie exponierten Mäuse 6 Wochen lang 38 ppm NO_2 und infizierten sie dann mit Staphylokokken und PR 8 mouse adapted Influenza Viren. Die Tiere, die NO_2-haltige

Luft atmeten, zeigten eine höhere Widerstandskraft als die Kontrolltiere. Dies drückt sich in der Letalitätsrate aus; von den zuvor exponierten Tieren starben nur 57 %, von den nicht exponierten 100 %.
Auch FENTERS et al. (32) konnten keine additive Wirkung des NO_2 auf Influenza-Infektionen feststellen. Sie infizierten Eichhörnchen mit Influenza A/PR/8/34-Viren und exponierten sie dann 169 Tage 5 ppm NO_2. Dazwischen infizierten sie die Tiere noch 3 weitere Male. Die hämagglutinationshemmenden Antikörper wurden nicht beeinflußt, nur die initiale Produktion der Serumneutralisationsantikörper wurde behindert.

3.3.6. Zur Frage der Adaption

Atmen Tiere über einen längeren Zeitraum geringe Mengen NO_2 ein, so können sie sich daran gewöhnen. Dies zeigt sich darin, daß die durch das Reizgas entstandenen Schäden zurückgehen oder daß die Tiere gegen weitere NO_2-Expositionen resistenter sind.
WAGNER et al. (143) ließen Mäuse 7 Wochen lang 5 ppm NO_2 einatmen. Dann exponierten sie diese Mäuse und solche, die zuvor nie NO_2-haltige Luft atmeten, 5 Stunden lang der letalen Dosis von 60 ppm NO_2. Die zuvor exponierten Tiere zeigten eine um 28 % geringere Letalitätsrate als die Kontrolltiere. Wurden zuvor 7 Wochen lang sogar 25 ppm eingeatmet, so war 24 Stunden nach der 5-stündigen Exposition mit 70 ppm NO_2 keines der Tiere tot; von den

zuvor nicht exponierten jedoch 29 %. Diese Toleranz hielt einen Monat an. Bei Versuchen mit Ratten war das Ergebnis noch deutlicher: während keines der zuvor exponierten Tiere starb, erlagen 67 % der Kontrolltiere der höheren Gaskonzentration.

STEPHENS, FREEMAN, EVANS und CABRAL (124, 30, 31) beobachteten bei Ratten, die ununterbrochen 17 ppm NO_2 atmeten, daß die schon nach 1 - 2 Tagen entstandenen Schäden wie Cilienverlust und Epitheldefekte der Endbronchiolen trotz weiterer Exposition nach einer Woche wieder beseitigt waren. Die geschädigten Typ-I-Zellen wurden durch kubische Zellen und proliferierende Typ-II-Zellen ersetzt. Nach 2 Tagen war diese Zellerneuerung am stärksten, nach 6 Tagen war sie abgeschlossen. Das ganze wurde festgestellt, indem man das aufgenommene titrierte Thymidin der sich vermehrt teilenden Zellen in den Endbronchiolen und angrenzenden Alveolen maß. Bei Versuchen mit 2 ppm NO_2 waren die Ergebnisse gleich, nur nicht so ausgeprägt.

Auch die vorübergehende Polycytämie, die mit einem Anstieg des Milzgewichts durch Hyperplasie der erythrozytenbildenden Komponenten einhergeht, verschwindet nach längerer NO_2-Exposition wieder (71).

TUSL et al. (136) konnten bei Ratten feststellen, daß der Plasmacorticosteronspiegel, der beim Einatmen von NO_2 sofort ansteigt, nach 19 Tagen trotz weiterer Exposition wieder auf den Anfangswert zurückgegangen ist.

Er steigt erst wieder, wenn die NO_2-Konzentration erhöht wird.

3.3.7. Zur Frage der Reversibilität

FREEMAN et al. (40, 44) beobachteten den Heilungsvorgang in Rattenlungen nach chronischer NO_2-Exposition (15 ppm NO_2, 1, 4, 10, 16 oder 20 Wochen lang). Es zeigte sich, daß der Heilungsverlauf bei den länger exponierten Tieren gestört war. Die ungleichmäßigen und vergrößerten Lufträume blieben bestehen, auch die dünnen und oft zerrissenen Alveolarsepten. Von Dauer waren auch die durch Fibrose teilweisen und vollständigen Verschlüße der Endbronchiolen. Die Elastizität der Lunge blieb reduziert. Nur die Hypertrophie des Bronchiolen- und Alveolenepithels war nach 20 Wochen abgeklungen.
Die Polycytämie (40 - 100 % mehr Erythrocyten als in den Kontrolltieren) der Ratten, die dauernd 2 ppm NO_2 atmeten, war nach Ende der Exposition reversibel.
KLEINERMANN und WRIGHT (73, 74) machten ähnliche Versuche. 7 Tage nach Ende der Exposition, (2 Std/Tag, 5 Tage lang, 15 - 25 ppm NO_2) waren bei Meerschweinchen, Kaninchen und Ratten die entstandenen leichten Lungenödeme und die chronischen peribronchialen und perivaskulären Entzündungen beinahe vollständig verschwunden. Die Epithelreaktionen der Meerschweinchen, die innerhalb 22 Monaten alle 2 Wochen 2 Stunden lang 75 - 100 ppm NO_2 atmeten, waren auch reversibel.

Zusammen mit COWDREY setzte KLEINERMANN Hamster 10 Wochen lang 21 - 23 Std/Tag 45 - 55 ppm NO_2 aus, obduzierte einen Teil dieser Tiere erst 4 Wochen nach Ende der Exposition und verglich sie mit denen, die sofort nach Ende der Exposition untersucht worden waren. Das leichte Lungenödem war weg, die Entzündung des Bronchiolenepithels war kaum noch sichtbar, die Hyperplasien waren weit zurückgegangen und es waren keine Entzündungszellen mehr zu finden. Das vergrößerte Lungenvolumen war wieder um 15 % verringert und der rechte Ventrikel, der durch vermehrte Arbeit schwerer geworden war, war nach 4 Wochen auch wieder normal (75).

HAYDON et al. (60, 61) beatmeten Ratten 7 Wochen lang mit 25 ppm NO_2 und untersuchten sie nach 36 Wochen Erholung. Das verlorene Gewicht war wieder aufgeholt worden; die Atemfrequenz, die über 100 % angestiegen war, war wieder auf 20 % darüber abgefallen; die Hypertrophien und Hyperplasien des Bronchiolenepithels waren wieder zurückgegangen; der Atemwegswiderstand war auch wieder kleiner und die Ablagerungen in den Alveolen (Fibrin, Phagocyten, Schleim) waren verschwunden. Nur die stark erweiterten Alveolen waren geblieben und zeigten immer noch verschiedene Größen. Bei ihren Versuchen mit Kaninchen, die 3 - 4 Monate 8 - 12 ppm NO_2 atmeten, hatten sie ähnliche Ergebnisse. Die destruktiven Veränderungen in den Alveolenwänden und die abnorme Vergrößerung der distalen Lufträume waren nicht reversibel, es wurde die Diagnose "Emphysem" gestellt.

Dagegen waren auch hier die histopathologischen Veränderungen in den Bronchiolen nicht von Dauer. Die elastischen Fasern der Lunge blieben vermehrt und verlängert.

MUELLER und HITSCHCOCK (90) stellten bei Kaninchen, die nur an 6 Tagen 4 Std/Tag 0,25 ppm NO_2 atmeten, nicht reversible strukturelle Veränderungen der kollagenen Fasern fest.
Die verschlechterte mucociliare Clearance, das interstitielle Ödem und die Hyperämie an den Alveolen von Ratten, die 6 Wochen 6 ppm NO_2 atmeten, waren innerhalb einer Woche reversibel (49).

3.3.8. Zur Frage der Tumorbildung

WAGNER et al. (143) fanden bei Ratten, die sie 18 Monate lang 5 mal/Woche täglich 6 Stunden 1 ppm NO_2 aussetzten, häufiger Tumoren, was aber statistisch nicht signifikant nachgewiesen werden konnte. Ferner entdeckten sie, daß 5 ppm bei gleicher Exposition wie oben vielleicht begünstigend auf Lungentumoren in Mäusen wirken. Nach einjähriger Exposition war die Häufigkeit solcher Tumoren viel größer, nach 16 Monaten jedoch nicht mehr.
HAYDON et al. (60) berichten von einem Ganglionneurom in der Nebenniere und von 2 Bronchialadenomen nach chronischer NO_2-Exposition von Ratten.
Vermehrt Tumoren traten auch bei Ratten auf, die 2 1/2 - 24 Monate lang intermittierend 23 ppm NO_2, CO, CO_2 und Aldehyden exponiert waren (127).

4. DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG VON NO AUF DEN MENSCHEN

In der wissenschaftlichen Literatur ist nur wenig über NO-Vergiftungen bei Menschen zu finden, obwohl NO zweifellos bei beruflichen Expositionen vorkommt. Da es bei hohen Konzentrationen jedoch schnell in NO_2 umgewandelt wird, ist es schlecht möglich, NO-Dosiswirkungsrelationen zu bestimmen.

4.1. Kurzfristige, experimentelle Expositionen gegenüber NO

4.1.1. Wirkung auf Atmung

Von NIEDING und WAGNER (92) ließen Freiwillige 15 min lang NO-haltige Luft einatmen, um die Wirkung auf die Lunge zu untersuchen. Dabei zeigte sich, daß der arterielle O_2-Partialdruck nach Inhalation von NO über 15 - 20 ppm um 7 Torr sinkt. Da der alveoläre O_2-Partialdruck gleich bleibt, nimmt die alveoläre - arterielle O_2-Druckdifferenz also zu. Ferner stellte sich heraus, daß sich der Strömungswiderstand ab 20 ppm NO erhöht. Die Diffusionskapazität für CO blieb auch bei höheren Konzentrationen gleich.

4.1.2. Wirkung auf das Hämoglobin

Bedeutend nach NO-Vergiftungen ist der Methämoglobinanstieg. Methämoglobin (Met-Hb) bindet kein O_2, es reduziert im Blut also die O_2-Transportfähigkeit, da es an die Stelle des normalen Hb tritt.

PAUL und KEMP (99) schreiben, daß im normalen menschlichen Blut 0,01 - 0,05 g Met-Hb in 100 ml Blut zu finden sind. Symptome wie Dyspnoe treten aber erst auf, wenn Methämoglobin 30 - 45 % des normalen Hämoglobins ersetzt.
Das erste klinische Zeichen, daß der Met-Hb-Gehalt ansteigt, ist die Zyanose; sie ist zu beobachten wenn 10 - 15 % des normalen Hb-Gehaltes durch Met-Hb ersetzt wird.

4.2. Kurzfristige NO-Exposition bei Unfällen

FLURY (34) nennt die Intoxikationsform nach kurzfristiger NO-Inhalation den reversiblen Typ. Im Vordergrund steht die Zyanose durch starke Met-Hb-Bildung. Es kommt zu Atemnot, Erbrechen, Benommenheit, Rauschzuständen, Ohnmacht und Bewußtlosigkeit. Nach Ende der Exposition tritt rasch Erholung ein, da sich kein Lungenödem entwickelt.

MC CORD et al. (19) konnten bei Schweißern, die 190 Minuten lang 13,3 ppm Nitrosegase (20 % NO, 80 % NO_2) einatmeten, eine mittlere Met-Hb-Konzentration von 2,5 % messen. Die höchste war 3,0 %.
Auch FRITZE (46) weist auf die Hämiglobinbildung nach Inhalation von Stickstoffmonoxid hin.
HENSELE (67) schreibt, daß NO eine narkotisierende Wirkung auf das ZNS ausübt, und daß es nach NO-Einatmung durch irreversible Bindung zur Blockierung des Hämoglobins kommt, was zur inneren Erstickung führen kann.

Das hauptsächliche toxikologische Potential des NO liegt in der Beziehung zum NO_2, und zwar darin, daß aus NO durch Oxidation rasch das giftigere NO_2 entstehen kann.

5. DIE PATHOPHYSIOLOGISCHE WIRKUNG VON NO_2 AUF DEN MENSCHEN

Am Menschen liegen sowohl Beobachtungen nach experimentellen NO_2-Expositionen an Freiwilligen vor, als auch an Personen, die beruflich langfristig gegenüber NO_2 exponiert waren. Ebenso wurde die NO_2 Belastung durch die Auswertung von Unfällen im einzelnen untersucht. Ferner wurden ganze Bevölkerungsgruppen aus Gebieten mit hohen atmosphärischen NO/NO_2-Konzentrationen laufend beobachtet.

5.1. Kurzfristige experimentelle Exposition gegenüber NO_2

Von NIEDING et al. (95, 92) untersuchten an Freiwilligen die akute Wirkung von NO_2 auf die Lungenfunktion. Sie konnten feststellen, daß es nach kurzzeitiger Exposition zu Veränderungen der Ventilation, Perfusion und Diffusion kommt. Sie ließen 16 gesunde Menschen 15 Minuten lang 5 ppm NO_2 einatmen und beobachteten, daß dadurch die CO-Diffusionskapazität um 3,8 ml $\cdot$ min^{-1} $\cdot$ $Torr^{-1}$ (von 20,6 auf 16,8) sinkt. Ferner konnten sie bei Gesunden und Kranken (ohne spez. Lungenkrankheiten), die 60 Minuten lang 5 ppm NO_2 atmeten, einen Anstieg der alveolären - arteriellen Sauerstoffdruckdifferenz von 25,7 auf 32,3 Torr feststellen. Der alveoläre O_2-Partialdruck war unverändert geblieben, aber der arterielle O_2-Partialdruck war schon nach 15 Minuten von 76,5 auf 71,3 Torr gefallen. Ähnliches wurde auch nach Inhalation von nur 4 ppm NO_2 beobachtet.

Eine weitere Versuchsreihe mit 88 Kranken (chronische Bronchitis) brachte annähernd dieselben Ergebnisse. 25 davon atmeten 15 Minuten lang 0,5 - 5 ppm NO_2, 63 atmeten 30 Atemzüge vom selben Gasgemisch. Der arterielle O_2-Partialdruck war bei 5 ppm NO_2 nach 10 Minuten von 75 auf 68,9 Torr gesunken, bei 4 ppm von 76,3 auf 70,1. Der alveoläre O_2-Partialdruck blieb gleich, die alveoläre-arterielle O_2-Druckdifferenz stieg von 29,1 auf 35,3 Torr (bei 5 ppm) und von 29,3 auf 35,7 Torr (bei 4 ppm) (94). Andere Untersuchungen an 13 gesunden Menschen, die 15 Minuten lang 5 ppm NO_2 einatmeten, wo neben der akuten Wirkung auf die Lungenfunktion auch die Kreislauffunktion beobachtet wurde, brachten folgende signifikante Veränderungen: die Atemfrequenz stieg von 12,8 auf 13,4 Atemzüge pro Minute, das Atemzugvolumen fiel von 511 auf 476 ml, der arterielle O_2-Partialdruck fiel von 93 auf 86 Torr, die scheinbare Diffusionskapazität für O_2 (ml $O_2 \cdot min^{-1} \cdot Torr^{-1}$) fiel von 14,6 auf 9,2, der systolische Blutdruck in der Arteria pulmonalis stieg von 19,0 auf 20,6 Torr, was auf einen erhöhten Gefäßwiderstand in der Lunge schließen läßt. Pulsfrequenz, Herzminutenvolumen, Schlagvolumen blieben unverändert. Der Belüftungsquotient für das 2. Kompartiment fiel von 0,16 auf 0,10 min^{-1}. Man benötigt also mehr Atemzüge, um ein Testgas aus der Lunge zu eliminieren (93).

Von NIEDING et al. (92, 93, 94, 95) beobachteten auch die Wirkung auf den Atemwegswiderstand. 39 Gesunde und 70 Patienten (chron. Bronchitis) machten 30 Atemzüge mit

1 - 5 ppm NO_2. Ab 1,6 ppm konnte ein erhöhter Atemwegswiderstand festgestellt werden; erhöhte man die Gaskonzentration, stieg auch der Atemwegswiderstand. Bei den Erkrankten war die Reaktion stärker. Bei den Untersuchungen mit STRESEMANN (126) (Gesunde atmeten 2 x 20 Atemzüge mit 5 ppm) stieg der Atemwegswiderstand im Schnitt um 47 %. Raucher zeigten dabei keine so ausgeglichen starke Reaktion. Die Erhöhung des Widerstandes war reversibel, nach 30 Minuten waren wieder die Ausgangswerte erreicht. ABE (1) ließ 5 Menschen 10 Minuten lang 5 ppm NO_2 einatmen. Bei allen stieg der inspiratorische und exspiratorische Luftwegswiderstand, im Mittel um 92 %.
Man kann also sagen, daß schon bei NO_2-Konzentrationen innerhalb des MAK-Wertes, bei niederen Konzentrationen wie sie an Arbeitsplätzen und bei starken Rauchern vorkommen, ein nachteiliger Effekt auf den Gasaustausch und die Atemmechanik entsteht. Durch direkte NO_2-Einwirkung auf die Schleimhaut oder durch Freisetzung von giogenen Aminen entwickelt sich ein Schleimhaut- oder interstitielles Ödem, was zur Erhöhung des Atemwegwiderstandes führt. Dies führt zu einer inhomogenen ventilatorischen Verteilung mit Störung der Ventilations-, Perfusions- und Diffusionsverhältnisse. Die Verdickung der alveolokapillären Membran führt zur Diffusionsstörung für O_2. Alle Veränderungen, die von NIEDING bei seinen Versuchen mit NO_2 feststellte, waren reversibel, könnten aber bei genügend langer Exposition irreversibel werden (92, 93, 94).

Auch MEYERS und HINE (86) machten Versuche mit Menschen. Von 8 Freiwilligen, die 5 Minuten lang 13 ppm NO_2 atmeten, hatten danach 3 eine Augenreizung, 7 eine Nasenreizung, 4 ein "Unbehagen" in der Lunge, 2 eine Störung im ZNS. Bei 25 ppm NO_2 hatten von 7 Freiwilligen 5 eine Nasenreizung und 3 ein "Unbehagen" in der Lunge. Bis 10 ppm wurde nichts festgestellt. Von 7 Freiwilligen, die nur eine Minute lang 50 ppm NO_2 einatmeten, hatten 3 ein "Unbehagen" in der Lunge und eine Nasenreizung.

5.2. Kurzfristige NO_2-Exposition bei Unfällen

Schon FLURY (34) unterschied 4 verschiedene Intoxikationstypen.

a) Reizgastyp

Charakteristisch sind anfangs die starken Reizerscheinungen der Atemorgane, es kommt zu starken Schmerzen, Brennen, Husten und Auswurf von gelblichem Sputum. Dann folgt eine mehrstündige beschwerdefreie Latenzzeit. Schließlich entwickelt sich ein Lungenödem, das schon nach wenigen Stunden zum Tod führen kann.

b) Reversibler Typ

Im Vordergrund steht die Cyanose durch eine starke Methämoglobinbildung. Es kommt zu Atemnot, Erbrechen, Benommenheit, Rauschzuständen, Ohnmacht, Bewußtlosigkeit. Nach Ende der Exposition , meist war im NO/NO_2-Gemisch viel NO enthalten, tritt rasch Erholung ein, da sich kein Lungenödem entwickelt.

c) Schocktyp

Diese Intoxikationsform kommt nur nach Inhalation sehr hoher NO_2-Konzentrationen vor. Es kommt sofort zu Erstickungssymptomen, Krämpfen, Atemstillstand. Schließlich tritt der Tod durch Zusammenbruch des Lungenkreislaufes ein.

d) Kombinierter Typ

Charakteristisch sind die sofortigen cerebralen Erscheinungen wie Schwindel und Benommenheit, auch eine Cyanose ist möglich. Nach scheinbarer Erholung tritt plötzlich wieder Atemnot und Cyanose auf, es entwickelt sich ein Lungenödem, das meist zum Tod führt.

Ein nordamerikanisches Kommitee (18 c) teilte kurzzeitige NO_2-Expositionen von Menschen nach der Gaskonzentration und nach den begleitenden klinischen Symptomen in fünf Kategorien ein:

- 500 ppm oder höhere Konzentration / erzeugt Lungenödem und führt innerhalb 48 Stunden zum Tod.
- 300 - 400 ppm / erzeugt Lungenödem und Bronchopneumonie. Der Tod tritt innerhalb 2 - 10 Tagen ein.
- 150 - 200 ppm / erzeugt Bronchiolitis fibrosa obliterans, führt innerhalb 3 - 5 Wochen zum Tod.
- 50 - 100 ppm / führt zu Bronchiolitis mit Herdpneumonie, dauert etwa 6 - 8 Wochen, dann Erholung.
- 25 - 75 ppm / führt zu Bronchitis und Bronchopneumonie, dann tritt völlige Erholung ein.

Folgende Expositionen (siehe Tabelle 12) werden als Schwellenwerte angesehen, die noch zu keinen Schädigungen führen (36).

Tabelle 12

Expos.-Zeit Minuten	NO_2-Konzentration ppm
5	35
15	25
30	20
60	10

Erhöht sich die Konzentration, kann man folgende Schäden erwarten (siehe Tabelle 13) (36).

Tabelle 13

Exposit.-Zeit Minuten	NO_2-Konz. ppm	Folgen
5	400	Lungenödem, Tod
15	200	
30	150	
60	100	
5	200	Lungenödem mit
15	100	möglicher subakuter
30	75	und chronischer
60	50	Lungenschädigung
5	100	Reizung der Atem-
15	50	organe, Brustschmerz
30	40	
60	25	

MORLEY und SILK (88) berichten über 11 akute Nitrosegasunfälle, wobei es zu folgenden Symptomen kam: Conjunctivitis, Husten, Kopfschmerzen, Verdauungsstörungen, Taubheit in Beinen, Mund- und Rachenbrennen, Dyspnoe, Brustschmerzen, Erstickungsgefühl, Brechreiz, Cyanose, Lungenödem.

ANDERSON (4) maß in einem Eisstadion in Minesota eine NO_2-Konzentration von 35 - 40 ppm, hervorgerufen durch Maschinen, die das Eis glätten sollen. 13- und 14-jährige Jungen spielten in dieser Halle 90 Minuten lang und klagten noch 40 Stunden danach über Verengungsgefühle in der Brust, Atembeschwerden, Halsschmerzen und bronchitisartige Beschwerden.

ROSSMANN (112) weist darauf hin, daß es sich von der Intoxikationsform her bei Unfällen meist um den Reigastyp handelt. Sofort nach der Inhalation von NO_2 kommt es zu den starken Reizerscheinungen der Atemorgane. Etwa nach 30 Minuten tritt eine scheinbare Erholung, die Latenzzeit, ein. Sie dauert etwa 6 - 8 Stunden, selten länger als 12 Stunden. Dann entwickelt sich das Lungenödem mit den begleitenden Symptomen: Schwächegefühl, Unbehagen, Kältegefühl, Durst, zwetschgenbrühartiger Sputum, Atemnot, Erstickungsgefühl, Trachealrasseln, Cyanose.

Sehr gefährlich ist die Latenzzeit wegen der scheinbaren Besserung. Ein drohendes Lungenödem zeigt sich in der Pulsbeschleunigung, der Erhöhung der Atemfrequenz, der Erythrocytenzahl, des Hämatokrits und durch zunehmendes Durstgefühl.

Im Röntgenbild sieht man eine Verdichtung der Hili. Kleinfleckig - miliare Strukturen bis zu multiplen größerfleckigen Verschattungen deuten auf ein interstitielles Ödem hin, das dem alveolären vorausgeht. Daraus entsteht dann ein entzündliches Lungenödem, in protrahiert verlaufenden Fällen eine miliare Bronchopneumonie. Mikroskopisch findet man in den Alveolen Fibrin, Erythrocyten, Leukocyten und Regenerationsformen von Alveolarepithelien. ROSSMANN (112) berichtet von solch einem Fall. Eine 23-jährige schüttete Salpetersäure in einen Zinkeimer, der mit Holzwolle gefüllt war. Von den entstandenen Nitrosegasen atmete sie dann erhebliche Mengen ein, was anfangs zu starkem Hustenreiz führte, der jedoch schnell wieder abklang. Nach etwa 8 Stunden trat Unwohlsein und wiederum starker Husten auf und nach weiteren 5 Stunden bekam die Frau Brustschmerzen und Atembeschwerden, worauf sie zum Hausarzt ging. Dieser hörte über der Lunge Rasselgeräusche und diagnostizierte eine spastische Bronchitis. Nach weiteren 5 Stunden trat der Tod ein. Bei der Obduktion wurde eine miliare Pneumonie festgestellt. Die Tote hatte einen Schaumpilz vor dem Mund, aus Mund und Nase lief eine braunrote Flüssigkeit. Die Lungen waren sehr groß und schwer, man sah mehrere aufgeblähte Bezirke und punktförmige Blutungen, sie waren stark mit Blut gefüllt. Die rechte Herzkammer war stark erweitert.

Von einem ähnlichen Fall berichtet HENSELE (67). Ein Mann atmete kurz Nitrosegase ein, nachdem er einem Säurebad mit HNO_3 in einem verzinkten Eimer Wasser zugesetzt hatte.

Erst Stunden später wurde es ihm unwohl und am Abend desselben Tages starb er an akutem Lungenödem.
GRAYSON (57) berichtet von einem Unfall in einem Getreidesilo, der in einem Fall auch tödlich endete. Ein 66-jähriger, gesunder Farmer hatte in seinem Getreidesilo 5 - 8 Minuten gelblichbraune Nitrosegasdämpfe eingeatmet. Er wurde bewußtlos, wurde von seinem Neffen ins Freie getragen und wachte wieder auf, nachdem dieser ihn künstlich beatmet hatte. Da er über starken Husten und über Atembeschwerden klagte, ging er zu seinem Hausarzt, der ihn in die Klinik überwies. 9 Stunden nach dem Unfall wurde folgender Befund aufgenommen: blasse Haut, Cyanose, Absonderung von Schweiß, aufgeblähte Brust, stark beeinträchtigtes Bewußtsein, starke Atemnot, Husten, weißlicher Sputum, Pulsfrequenz war 140 und regelmäßig, Atemfrequenz betrug 140 Züge/Minute, Blutdruck 104/70 mmHg, Herztöne konnten keine gehört werden, lautes Rasseln über beiden Lungenfeldern, das EKG zeigte eine Sinustachykardie, der Hämatokrit war 50 %.
20 Stunden nach dem Unfall:

Erythrocytenzahl: 5,25 Millionen/mm^3
Leukocytenzahl : 25400/mm^3
Hb-Gehalt : 100 %
Hämatokrit : 54 %.

Nach Strophantingaben und Sauerstoffbeatmung fiel der Puls auf 102 Schläge/Minute und die Atemfrequenz auf 36. Doch dann wurde der Zustand zusehens ernster, die Haut wurde

stark cyanotisch, es konnte kein Blutdruck mehr gemessen werden und 29 Stunden nach der Exposition starb der Mann. Die Obduktion, die 3 Stunden nach dem Tod gemacht wurde, zeigte schwere mit weißer Flüssigkeit gefüllte Lungen. Das Herz war normal. Die Diagnose lautete: akute Bronchopneumonie mit Alveolarödem und Kreislaufzusammenbruch.
Der 31-jährige, gesunde Neffe, der den obigen Farmer ins Freie getragen hatte, war nur etwa 2 - 3 Minuten mit dem Gas in Berührung gekommen. Da er immer schwächer wurde und schließlich mehrmals erbrechen mußte, ging auch er 14 Stunden nach dem Unfall in die Klinik. 21 Stunden nach dem Unfall wurde seine Atmung flacher und schneller. Anhand des Röntgenbildes, das diffuse, zusammenfließende Infiltrationen über den mittleren 2/3 beider Lungenfelder zeigte, wurde eine chem. Pneumonitis diagnostiziert. Die inzwischen aufgetretenen Atemgeräusche waren noch mehrere Tage zu hören, aber nach 7 Monaten war nichts pathologisches mehr festzustellen.
Zwei Silberverhärter atmeten beim Löten und Schweißen auf einer Schiffswerft etwa 30 Minuten 50 - 122 ppm NO_2 ein. Zunächst klagten sie nur über Reizungserscheinungen in Augen, Nase und Rachen, nach 6 - 8 Stunden mußten sie aber mit Lungenödem ins Krankenhaus gebracht werden (83).

Bei einem anderen Unfall, bei dem 15 Personen den Nitrosegasdämpfen ausgesetzt waren, entwickelte sich in 6 Fällen nach einigen Stunden Latenzzeit ein toxisches Lungenödem, dessen Stärke von der Länge der Expositionszeit abhängig

war. Erst nach 3 Wochen war die Atmungsfunktion bei 5 von den 6 Betroffenen wieder normal (84).
NORWOOD et al. (96) rekonstruierten einen Unfall, wo beim Schweißen von Metall mit einer Oxyacetylenflamme Nitrosegase entstanden waren. Sie stellten fest, daß der erste Schweißer 15 Minuten, der zweite 30 Minuten etwa 90 ppm ausgesetzt war. Der erste klagte nur während der Exposition und einige Stunden danach über Hustenreiz und Kurzatmigkeit. Der zweite Schweißer, der länger exponiert war, hatte zunächst die gleichen Beschwerden, gab später aber noch ein zunehmendes Druckgefühl in der Brust an. 10 Stunden nach dem Unfall klagte er über zunehmende Atemnot, schließlich bekam er nur noch im Sitzen genügend Luft. Der Befund 18 Stunden nach der Exposition war folgender: guter Allgemeinzustand, erhöhte Atemfrequenz von 24 Zügen/Minute, Rasselgeräusche, Vitalkapazität betrug nur noch 42 % des Ausgangswertes, Fieber, niederer Blutdruck, 13400 Leukocyten/mm^3. Das Röntgenbild, das kleine knötchenartige Verschattungen zeigte, wies auf ein Lungenödem hin. Der Mann wurde daraufhin in der Klinik mit Antibiotika behandelt, worauf rasch Besserung eintrat. Nach 21 Tagen war das Röntgenbild wieder ohne Befund, die Vitalkapazität betrug 84 %, der Mann klagte nur noch über Kurzatmigkeit unter Belastung.

TSE und BOCKMAN (133), die den Unfall von 4 Feuerwehrmännern auswerteten und sie dann 18 Monate beobachteten, sind der Meinung, daß ein akuter Unfall mit NO_2, der nicht zum Tod führt, durch 2 akute Phasen, die durch eine relativ symptom-

freie 2 - 6 wöchige Phase getrennt sind, charakterisiert ist. Die erste akute Phase ist gekennzeichnet durch eine sofortige Mucosareizung, durch eine 3 - 30 stündige Latenzzeit und durch eine anschließende chemische Pneumonitis. Dann kommt die 2 - 6 wöchige symptomfreie Phase, welche von der wahrscheinlich durch autoimmunbiologische Vorgänge hervorgerufenen zweiten akuten Phase gefolgt wird. Überlebt der Patient diese zweite akute Phase, so wird er innerhalb 2 Wochen symptomfrei und beschwerdefrei. Zu einer chronischen Schädigung der Lungenfunktion soll es nur dann kommen, wenn in der ersten akuten Phase eine chemische Pneumonitis aufgetreten ist.

Der 49-jährige Feuerwehrmann, der etwa 10 Minuten den Nitrosegasdämpfen ausgesetzt war, kam etwa 20 Stunden nach dem Unfall mit einer akuten chemischen Bronchitis zum Arzt. Er hatte einen trockenen Husten und gab leichte Kopfschmerzen an. Befund:

Cyanose, Puls 136, Blutdruck: 140/100 mmHg, Atemfrequenz 44, Körpertemperatur rektal 38,9° C, Rasselgeräusche, Pfeiffen. Das Röntgenbild zeigte ein akutes Lungenödem und das EKG eine akute rechte Ventrikelüberlastung. Sein Zustand wurde schnell schlechter, innerhalb 30 Minuten wurde er semikomatös. Er wurde sofort mit Corticoiden und Antibiotika behandelt, was rasche Besserung herbeiführte. Nach 5 Tagen war der Mann beschwerdefrei, das EKG und das Röntgenbild zeigte keinen pathologischen Befund mehr. Doch nach mehreren Tagen bekam er plötzlich wieder Fieber, Husten, Schüttelfrost, wurde cyanotisch und hatte Blut im Sputum. Rasselgeräusche traten

wieder auf und im Röntgenbild sah man diffuse, knötchenförmige Infiltrate, die trotz Corticoid- und Antibiotikabehandlung 5 Wochen blieben. Seither klagt der Mann über Atembeschwerden bei Belastung. Noch 18 Monate nach dem Unfall war die Lungenfunktion beeinträchtigt. Die Ventilation war ungleich, die Vitalkapazität, das Atemzugvolumen und der arterielle Sauerstoffpartialdruck waren vermindert, das Residualvolumen war vergrößert.

Beim 2. Feuerwehrmann, der im gleichen Gebiet arbeitete, konnten auch diese 3 Phasen beobachtet werden. Die erste akute Phase, die lange nicht so ernst war, war rasch abgeklungen. 6 Wochen danach bekam der Mann plötzlich leichtes Fieber und klagte über Kurzatmigkeit. Beim Abhören der Lunge wurde Giemen und Brummen festgestellt. Diese Symptome gingen aber wieder spontan zurück, der Patient wurde beschwerdefrei und es konnten keine Lungenfunktionsstörungen mehr gefunden werden. Auch der dritte Feuerwehrmann entwickelte keine Spätschäden. Seine Lungenfunktion war nach 18 Monaten ohne jeglichen pathologischen Befund. Bei ihm zeigte sich die erste akute Phase auch nur wenig. 4 1/2 Wochen danach klagte er plötzlich über ein Brennen hinter dem Brustbein und nach weiteren 10 Tagen bekam er plötzlich Fieber, Schüttelfrost, Husten und wurde cyanotisch. Das Röntgenbild zeigte knötchenartige Verschattungen, die trotz Antibiotikabehandlung größer wurden. 9 Tage danach war er beschwerdefrei. Der vierte Feuerwehrmann, der an der Peripherie dieses Gebietes arbeitete, hatte nur geringe Beschwerden.

MÜLLER (89) beobachtete 7 Arbeiter, die nach einer Explosion in einer Mine Nitrosegase eingeatmet hatten, bis zu 14 Monate lang. Von der Charakteristik des Krankheits- und Heilungsverlaufs stellte er dasselbe fest wie TSE und BOCKMAN.

Der erste, ein 61-jähriger Mann, hatte nach dem Unfall zunächst nur ein Druckgefühl in der Brust, nach 3 Tagen mußte er sich mehrmals erbrechen, nach 10 Tagen wurde er müde und klagte über Atembeschwerden. Plötzlich nach 28 Tagen bekam er Fieber, Husten, eine Dyspnoe, wurde cyanotisch und kurzatmig, hatte Blut im Sputum, Rasselgeräusche über der Lunge, eine verlängerte Exspirationsphase, ein geringeres forciertes Sekundenexspirationsvolumen, eine geringere Vitalkapazität und einen erhöhten Blutdruck. Seine Leber war palpierbar und schmerzhaft. Dieser Mann wurde nicht vollständig geheilt. Er hatte weiterhin eine chronische Bronchitis, Husten und eine Belastungsdyspnoe.

Der zweite, ein 49-jähriger Mann, klagte zunächst über Fieber, Müdigkeit, Husten und Atembeschwerden. Nach einer Latenzzeit von 18 Tagen wurde er ins Krankenhaus gebracht. Er hatte starke Atembeschwerden, war cyanotisch und sein Allgemeinzustand war stark reduziert. Seine palpierbare Leber war schmerzhaft, der Blutdruck war 140/70, die Atemfrequenz 44, ferner waren Rasselgeräusche zu hören. Die Vitalkapazität und das Sekundenexspirationsvolumen waren vermindert. Noch 8 Monate danach klagte er über Atembeschwerden bei der Arbeit und über Husten.

Der dritte, ein 46-jähriger Mann, hatte sofort Atemnot und mußte schon nach einem Tag in die Klinik eingewiesen werden. Dort wurde folgender Befund erhoben:
Cyanose, Blut im Sputum, Erstickungserscheinungen, Lungenrasseln, verminderte Vitalkapazität und vermindertes Sekundenexspirationsvolumen, erhöhten Puls (100) und erhöhten Blutdruck (175/70). Noch 10 Monate danach hatte er eine Belastungsdyspnoe. Die anderen 4 Männer mußten nicht in die Klinik gebracht werden. Sie hatten alle kurz nach dem Unfall bronchitisartige Beschwerden, die spontan nachließen. Alle hatten noch Monate danach Atembeschwerden bei der Arbeit.
FRITZE (46) weist aufgrund zweier Krankheitsfälle auf die Möglichkeit protrahiert verlaufender, scheinbar leichter Intoxikationen mit Nitrosegasen hin, die sich von der bekannten klassischen Verlaufsform sehr unterscheiden. Ihr röntgenologisches Bild entspricht zwar den in der Literatur bei schweren Intoxikationen beschriebenen Veränderungen - man erkennt diffus über alle Lungenabschnitte verteilte, feinfleckige, ziemlich schattenintensive Herde - doch der klinische Verlauf weicht stark ab. Ein akutes Reizstadium bestand in dem einen Fall überhaupt nicht und auch im zweiten Fall waren die Symptome von seiten der Atemwege und Lunge geringfügig.
Die bedrohliche zweite Phase der Nitrosegasvergiftung, die massive Exsudation im Sinne des Lungenödems, trat in beiden Fällen nicht ein, sondern es entwickelten sich in einer

Latenzzeit von Tagen bis Wochen wenig charakteristische Allgemeinerscheinungen, deren Ursache in multiplen kleinherdigen Lungeninfiltrationen bestand.
Man darf annehmen, daß es eine Frage der Art, Zusammensetzung und Menge inhalierter Nitrosegase wie der Expositionsdauer ist, ob sich akut ein schweres Lungenödem oder schleichend, protrahiert ein exsudatives bzw. infiltratio-entzündliches Geschehen entwickelt.

ROSSMAN (112) berichtet außer über den Reizgastyp auch noch über andere Stickoxid-Intoxikationsformen.
Reversibler Typ: mehrere Männer arbeiteten in einem Raum, in dem Nitrosegase waren, mit Filtermasken, die nur die reizenden Bestandteile der Nitrosegase zurückhielten, nicht aber das methämoglobinbildende NO. Bei allen kam es zu einer starken Cyanose, pulmonale Erscheinungen traten jedoch nicht auf.
Kombinierter Typ: nachdem ein Mann Nitrosegase inhaliert hatte, wurde er cyanotisch und klagte über Schwindel und Benommenheit. Stunden später, nach vorübergehender Besserung, starb er an einem Lungenödem.
Die mögliche Langzeitwirkung durch Nitrosegasexpositionen untersuchten BECKLAKE et al. (7) bei 7 Minenarbeitern, die nach einem Unfall 5 - 75 Minuten lang Nitrosegasen ausgesetzt waren und innerhalb 3 - 27 Stunden ein Lungenödem entwickelt hatten. Sie stellten bei allen eine dauerhafte Verminderung der Vitalkapazität und einen erhöhten exspiratorischen Widerstand fest. Bei 4 Patienten war die Fähigkeit, Nitrosegase

aus der Lunge zu entfernen, herabgesetzt. Innerhalb der Studie wurden die Clearance-Werte jedoch wieder normal. Die Untersuchenden folgerten daraus, daß sich an den Bronchen und Bronchiolen der Exponierten fibrotische Verengungen gebildet hatten, und daß bei ihnen eine Bronchiolitis fibrosa obliterans verschiedenen Grades bestand.
GREGORY et al. (58) suchten bei den Überlebenden eines Klinikbrandes in Cleveland, bei dem 50 000 Nitrocellulosefilme verbrannten und unter anderem 51 500 ppm Nitrosegase entstanden, nach einer möglichen Langzeitwirkung. Es konnten gegenüber Kontrollpersonen keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, auch die Lebenserwartung blieb gleich.

5.3. Langfristige Exposition gegenüber NO_2-

Hier überwiegen epidemiologische Untersuchungen

5.3.1. Epidemiologische Untersuchungen

SHY et al. (119, 120) untersuchten in 4 verschiedenen Gebieten von Chattanooga, USA, die Wirkung andauernder NO_2-Exposition auf Menschen. Im ersten Gebiet, das nahe bei einer TNT-Fabrik lag, war eine hohe NO_2- und eine niedere Staubkonzentration. Das zweite Gebiet hatte eine hohe Staub- und eine niedere NO_2-Konzentration. Die beiden anderen Gebiete galten als "sauber" und dienten zur Kontrolle. Zwischen November 1968 und März 1969 wurde wöchentlich bei 987 Grundschulkindern dieser 4 Gebiete deren Ventilation

(forciertes 0,75 Sekundenexspirationsvolumen) gemessen. Einen Monat länger wurde die Häufigkeit akuter Atemwegserkrankungen in Familien dieser Gebiete untersucht. Dabei wurden 4043 Menschen erfaßt. Es kam zu folgenden Ergebnissen:

- die Lungenfunktion der Schulkinder, die in dem Gebiet mit hoher NO_2-Konzentration lebten, war signifikant schlechter als die der Kinder aus den Kontrollgebieten.
- In den Gebieten mit hoher NO_2- und hoher Staubkonzentration waren Atemwegserkrankungen bei allen Familienangehörigen häufiger, um 18,8 % im Gebiet mit hoher NO_2-Konzentration, um 10,4 % im Gebiet mit hoher Staubkonzentration. Eine Beziehung zwischen der Schwere der Krankheit und der NO_2-Konzentration konnte nicht festgestellt werden.

Später machten PEARLMAN et al. (100) in 3 von 4 Gebieten (nicht in dem Gebiet mit hoher Staubkonzentration), die SHY schon für seine Untersuchungen benützt hatte, eine Studie über ernsthaftere akute Erkrankungen der unteren Luftwege wie Krupp, Bronchitis, Lungenentzündung, Asthma. Aufgrund von aerometrischen Messungen erklärte er eines der beiden Kontrollgebiete als Gebiet mit mittlerer NO_2-Konzentration. Die Befragungen waren auf die Zeit von Juli 1966 bis Juni 1969 bezogen. Dabei zeigte sich bei den Kindern aus den Gebieten mit mittlerer und hoher NO_2-Konzentration eine größere Häufigkeit von akuter Bronchitis. Die Erkrankung an Krupp, Lungenentzündung und Asthma war in den verschiedenen Gebieten gleich.

CHAPMAN et al. (17) fanden noch heraus, daß das Auftreten von chronischer Bronchitis bei den Schulkindern von Chattanooga

in keinem Zusammenhang mit der NO_2-Belastung steht.
Es wird angenommen, daß die jährliche mittlere NO_2-Konzentration, welche alle diese gesundheitsschädlichen Wirkungen in Chattanooga hervorrief, über 0,08 ppm NO_2 lag (18 d).
PETR und SCHMIDT (101) untersuchten in drei tschechoslowakischen Städten den Einfluß von chronischer SO_2- und Nitrosegasexposition auf Kinder. In zweien dieser Städte lebten die Kinder nahe bei Fabriken, die SO_2 und Σ NO/NO_2 erzeugten. In Ohrazenice herrschte eine hohe SO_2-Konzentration (30 - 320 $\mu g/m^3$) und eine niedere Σ NO/NO_2-Konzentration (5 - 50 $\mu g/m^3$), in Rosice war eine höhere Σ NO/NO_2-Konzentration (20 - 70 $\mu g/m^3$) und eine geringere SO_2-Verschmutzung (bis zu 12 $\mu g/m^3$). Die Bevölkerung von Bohdanec, das keine Fabriken besaß, diente als Vergleichskollektiv. Im Blutbild der Kinder wurde ein statistisch signifikanter Unterschied der Lymphocyten- und Monocytenkonfiguration festgestellt. Ferner beobachtete man bei den 8- bis 10-jährigen Kindern von Rosice (hohe NO_2-, niedere SO_2-Konzentration) und Ohrazenice (hohe SO_2-, niedere NO_2-Konzentration) im Vergleich zu der Kontrollgruppe (Bohdanec) eine verstärkte Resistenz gegen Hämolyse und eine größere Zahl von unreifen Erythrocyten. PETR und SCHMIDT erklären dies als kompensatorische Antwort der Kinder auf die schädigenden Substanzen der Umwelt. Der Methämoglobingehalt wurde auch gemessen; im Blut der Kinder aus Rosice (hohe NO_2-, niedere SO_2-Konzentration) waren im Durchschnitt 2,5 %, im Blut der Kinder aus Bohdanec (Kontrollgruppe) dagegen nur 0,86 %. Später, als in Rosice keine Nitrosegase mehr ausgeschieden wurden, wiederholte man diese Untersuchungen. Es konnten keine abnormen Methämoglobinwerte mehr gefunden werden.

In den Jahren 1970 und 1971 wurden Studenten von sieben kalifornischen Universitäten untersucht um eine Beziehung der Luftverschmutzung zu ihrem Gesundheitszustand herzustellen. Dabei zeigte sich, daß besonders die Häufigkeit von Atemwegserkrankungen wie Pharyngitis, Bronchitis, Tonsillitis und Erkältungen mit der Anwesenheit von NO_2 und SO_2 in der Luft stark ansteigt. Ferner wurden an Tagen mit starker Luftverschmutzung 16,7 % mehr dieser Krankheiten registriert als an Tagen mit geringer Luftverschmutzung (24).

SPICER und KERR (122) maßen wöchentlich bei 100 Studenten Vitalkapazität, Gesamtlungenkapazität, funktionelle Residualkapazität und den Atemwegswiderstand. Bei atmosphärischen NO_2-Konzentrationen konnten sie keine Veränderungen feststellen.

5.3.2. Untersuchungen bei langfristiger beruflicher Exposition

VIGDORTSCHIK et al. (140) weisen darauf hin, daß NO_2-Expositionen über mehrere Jahre hinweg zur Lungenfibrose führen können. Außerdem beobachteten sie bei Arbeitern, die 3 - 5 Jahre lang durchschnittlich 2,6 ppm NO_2 ausgesetzt waren, Veränderungen des Blutbildes, biochemische Abweichungen als auch verschiedene klinische Symptome.

Dagegen zeigten italienische Arbeiter, die mehrere Jahre durchschnittlich 30 - 35 ppm NO_2 ausgesetzt waren, keine Krankheitszeichen (141).

Auch PATTY (98) konnte bei Arbeitern, die in HNO_3-Herstellungsanlagen 18 Monate lang bis zu 20 ppm NO_2 einatmeten, keine Krankheitssymptome feststellen.

MC CORD (19) schreibt von Methämoglobinämien in Folge von chronischen NO_2-Expositionen.
KOSMIDER et al. (76, 77, 78) untersuchten 70 Männer im Alter von 26 - 48 Jahren; alle waren als Beschäftigte in einem chemischen Werk jahrelang stickstoffoxydgefährdet. Die NO_2-Konzentrationen an den einzelnen Arbeitsorten schwankten zwischen 0,4 und 2,7 ppm, die Gefährdungszeit betrug 6 - 8 Stunden täglich und zog sich über 4 - 6 Jahre hinweg. Die Kontrollgruppe bestand aus 80 gesunden Männern im analogen Alter ohne NO_2-Kontakt, die den gleichen Kriterien wie die Gefährdetengruppen unterlagen. Aus beiden Gruppen wurden Raucher von über 10 Zigaretten täglich ausgeschieden.
Die Stickstoffoxydgefährdeten klagten über Husten mit schleimig-eitrigem Auswurf, vereinzelt über Atemnot bei Belastung. Auskultatorisch beobachtete man bei einem Teil kleinblasige Rasselgeräusche, schnurrende und pfeifende Nebengeräusche, vor allem über den unteren Lungenpartien. In In- und Exspirationsstellung angefertigte Röntgenaufnahmen des Brustkorbes zeigten keine Normabweichungen.

Pathologische EKG-Kurven beobachtete man bei den 70 Untersuchten lediglich in 4 Fällen in Form von Störungen der Kammerrepolarisation.

Das periphere Blutbild der Gefährdeten zeigte keine Abweichung von den Kontrollen.
Spirometrisch verzeichnete man eine unmerkliche Verminderung der Vitalkapazität und des maximalen Atemvolumens. Die Abweichungen waren jedoch statistisch nicht signifikant, um eine Beeinträchtigung des Gasaustausches annehmen zu können.

Die gasometrischen Untersuchungen ergaben ein unbedeutendes Absinken des Blut-pH, sowie einen Anstieg des CO_2-Partialdrucks und der Gesamtkohlensäure im Blut. Gleichzeitig stiegen der aktuelle Bikarbonatgehalt, die Standardbikarbonatwerte wie auch die Pufferbasen an.
Die Konzentration der Gesamtlipide im Serum stieg im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant. Das Lipidogramm zeigte einen Anstieg der β- und γ-Lipoproteine und einen Abfall der α_1- und α_2-Lipoproteine. Der Gesamteiweißspiegel im Blutserum der Gefährdeten zeigte einen im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikanten Abfall. Das Elektrophoresebild kennzeichnete sich durch Verringerung der Albumine und γ-Globuline sowie durch Vermehrung der α_1-, α_2-und β- Globuline. Bedeutende Abweichungen von den Kontrollwerten beobachtete man beim relativen Spiegel der Immunoglobuline. Etwa 24 % der untersuchten Seren zeigten höhere IgM-Werte und nicht ganz 10 % niedrigere IgM-Werte, wobei im letzteren Fall in der Regel der Spiegel der Albumine sowie Ig A- und Ig G-Globuline niedriger lag. Bei etwa 33 % der untersuchten Seren fand man einen beträchtlichen Anstieg der Ig A-Globuline und bei einem gleichen Prozentsatz Abnahme der Ig G-Globuline.

Die Immunophorogramme zeigten eine Verminderung der Albumine und Ig G-Globuline und eine Vermehrung der Ig A- und Ig M-Globuline.

Im Harn erschien eine statistisch signifikant erhöhte Ausscheidung von Hydroxyprolin, dem Zerfallprodukt des Kollagens, als auch eine vermehrte Ausscheidung von sauren Mukopolysacchariden.

Die klinischen Beobachtungen beherrschte das Bild einer chronischen Bronchitis mit nachfolgender Atmungsazidose und ausgleichender Stoffwechselalkalose. Zum Vorschein trat auch der hemmende Einfluß auf die Eiweißsynthese, sowie die Vermehrung der Kollagenzerfallsprodukte im Harn. Das spräche dafür, daß es auch im Menschen zur Emphysembildung kommt. Der Fettstoffwechsel wurde auch beeinträchtigt, eventuell wirkt sich NO_2 auf arteriosklerotische Prozesse aus. Das Ergebnis des Immunophorogramms kann entweder Anzeichen eines den Ig G-Globulin-Mangel kompensierenden Mechanismus oder aber Folgeerscheinung einer verstärkten Anfälligkeit der Atmungsorgane auf bakterielle Erkrankungen bei den Stickstoff-Gefährdeten sein. Die verringerten Ig G-Globulin-Werte dürften auf stickstoffoxydbedingte Synthesestörungen zurückzuführen sein und könnten Ursache einer verminderten Infektionsimmunität bei den Gefährdeten sein.

6. RETROSPEKTIVE UNTERSUCHUNG BEI UNTERSCHIEDLICH STARK $\Sigma NO/NO_2$-EXPONIERTEN ARBEITERN EINER SALPETERSÄURE-FABRIK

6.1. Angaben aus den betriebsärztlichen Untersuchungsunterlagen

6.1.1. Personenkreis mit Nitrosegasunfällen

Die verwendeten Unterlagen wurden freundlicherweise von der werksärtzlichen Abteilung einer Salpetersäurefabrik der Großchemie zur Verfügung gestellt. Es sind die Krankengeschichten von 200 Männern, die sich zwischen Januar 1952 und Oktober 1973 unmittelbar oder kurz nach Nitrosegasunfällen auf der werksärztlichen Abteilung meldeten. Ihr Alter lag zwischen 16 und 64 Jahren, sie waren vor dem Unfall von einem Monat bis zu 43 Jahren in dieser Fabrik beschäftigt. Aus den Krankenblättern geht hervor, daß es sich um 27 Raucher und 11 Nichtraucher handelte, über die restlichen Personen waren keine entsprechenden Angaben zu finden. Vorerkrankungen der Lunge wie akute und chronische Bronchitiden, Emphysem, Lungenentzündung und TBC hatten 52, Herz- und Kreislaufleiden hatten 33 Männer vor den Unfällen. Die übrigen waren gesund.

6.1.2. Expositionsdauer und Gaskonzentration

Die Dauer der $\Sigma NO/NO_2$-Exposition war in etwa folgende:

Expositionsdauer	Zahl der Unfälle
bis zu 1 Minute	34
bis 10 Minuten	18
bis 1 Stunde	9
bis 5 Stunden	10
bis 10 Stunden	4
bis 2 Tage	3
bis 14 Tage	7

Über die Expositionsdauer der restlichen 115 Männer war nichts angegeben. Auch über die Gaskonzentration läßt sich nur weniges sagen. Es kann jedoch festgestellt werden, daß immer eine geruchsmäßig deutlich, oft auch durch Farbveränderung erkennbare $\Sigma NO/NO_2$-Konzentration in der Umgebungsluft vorhanden war. 13 der 200 Männer waren vor dem Zwischenfall schon mit anderen Reizgasen wie Chlorgas, SO_2, Tetrachlorkohlenstoff, Chlorphenol und NH_3-Dämpfen in Berührung gekommen.

6.1.3. Betriebsärztliche Unterlagen und Krankengeschichten der Nitrosegasunfälle

Übernommen wurden die subjektiven und objektiven Sypmtome, die die behandelnden Ärzte nach den Zwischenfällen festgestellt hatten. Ferner Puls, Blutbild (Hb-Gehalt, Methämo-

globingehalt, Erythrocytenzahl/mm^3, Leukocytenzahl/mm^3, Lymphocytenzahl/mm^3, eosinophile Granulocytenzahl/mm^3), Körpertemperatur und Urinstatus (Albumin, Urobilinogen, Erythrocyten). Lag ein Röntgenbefund oder ein EKG vor oder wurde die Lungenfunktion kontrolliert, so wurde auch dies ausgewertet. Nur in ganz wenigen Fällen wurden Angaben über Blutsenkung, Retikulocyten, Gesamtbilirubin, Kreatinin, Enzyme und Elektrolyte gefunden. Da die Beschäftigten dieser Fabrik sich laufend Routineuntersuchungen unterziehen mußten, konnten diese Befunde, Meß- und Laborwerte als Vergleichsdaten herangezogen werden. Wurden keine solchen Vergleichswerte gefunden, wurden allgemein gültige Normwerte verwendet. Um eine aufgrund der NO_2-Exposition veränderte Infektionsanfälligkeit nachzuweisen, wurde noch die Art und Häufigkeit der Erkrankungen vor und nach dem Unfall miteinander verglichen. Schließlich waren noch Erste-Hilfe-Maßnahmen und die weitere Therapie von Interesse.

6.2. Untersuchung und Durchsicht von Krankengeschichten einer nicht $\Sigma NO/NO_2$-exponierten Kontrollgruppe

Die Untersuchung einer Kontrollgruppe war notwendig um festzustellen wie häufig Befunde, Symptome, Meß- und Laborwertsabweichungen, wie sie nach den Nitrosegas-Zwischenfällen auftraten, bei nicht $\Sigma NO/NO_2$-exponierten Personen gefunden werden können. Sie bestand aus 20 Personen gleichen Geschlechts und entsprechenden Alters der Stickoxid-Ver-

gifteten. Meß- und Laborwerte wurden von Männern genommen, die stationär an der Universitätszahnklinik Tübingen aufgenommen worden waren. Sie wurden dort nicht aus akutem Anlaß behandelt, es waren Progenieoperationen, andere kieferorthopädische Spätfälle oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten. Die 20 Vergleichspersonen für die objektiven und subjektiven Befunde waren Männer, die ambulant in die Universitätszahnklinik Tübingen zu prothetischen Beratungen, zur Herstellung von Provisorien und Druckstellenentfernung kamen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 14 und 15 zusammengefaßt.

Tabelle 14

Befund	Zahl der Männer mit Befund
Rachenrötung	4
Atemstörungen	4
Husten	3
Vegetative Symptome	3
Kopfschmerzen	3
Oberbauchbeschwerden	3
Brustkorbbeschwerden	1
Cyanose	1
Conjunctivitis	0
Atemgeräusche	0
Blut im Sputum	0
Bewußtlosigkeit	0
Met-Hb-Bildung	0
Urobilinogen vermehrt im Urin	0

Tabelle 15

Befund	erhöht	normal	erniedrigt
Erythrocyten/mm^3	5	11	4
Hb-Gehalt	3	11	6
Leukocyten/mm^3	1	17	2
Lymphocyten/mm^3	5	10	5
Eiweiß im Urin	1	19	-
Erythrocyten im Urin	2	18	-
Pulsfrequenz	4	16	-
Körpertemperatur	2	14	4

Zahlen geben an, wieviel der 20 nicht $\sum NO/NO_2$-exponierten Männer entsprechende Befunde aufwiesen.

6.3. Auswertung der Befundunterlagen der $\sum NO/NO_2$-exponierten Personengruppe

Die Tabelle 16 zeigt Art und Häufigkeit der Befunde, die bei den 200 Männern, die sich nach den Unfällen auf der werksärztlichen Abteilung meldeten, feststellbar waren.

Tabelle 16

Befund	Zahl der Männer mit Befund
Conjunctivitis	21
Rachenrötung	82
Kopfschmerzen	52
Husten	63
Blut im Auswurf	5
Cyanose	13
Bewußtlosigkeit, Kollaps	3
leichte vegetative Symptome (Schwindel, Schweißausbruch, Appetitlosigkeit usw.)	39
schwere vegetative Symptome (Übelkeit, Erbrechen)	55
Oberbauchbeschwerden	30
Brustkorbbeschwerden	48
Atemstörungen	41
Atemgeräusche (Giemen, Brummen)	64

Zahlen geben an, wieviel der 200 Σ NO/NO_2-Exponierten entsprechenden Befund aufwiesen.

Bei 88 von 124 Vergifteten war der Puls unverändert, bei 30 war die Pulsfrequenz erhöht, bei weiteren 5 war sie sogar auf über 100 Schläge/Minute angestiegen, bei einem war sie auf weniger als 60 Schläge/Minute gefallen. Von 30 Exponierten hatten nach dem Unfall 11 erhöhte Temperatur

durchschnittlich um 0,8° C, bei 5 Männern war sie im Mittel um 0,5° C gefallen. Der Hämoglobingehalt war von den 57 erfaßten Männern bei 27 um durchschnittlich 1,5 g% gestiegen, bei 23 war er in etwa gleich geblieben, bei 7 Männern war er um durchschnittlich 1,7 g% gefallen. Einige Tage nach dem Unfall war der Hb-Gehalt bei 13 von 22 Männern um ca. 1,9 g% angestiegen, bei 6 war er unverändert. Vermehrt Erythrocyten, im Mittel um 0,4 Mill./mm^3, fand man im Blut von 29 Exponierten, um den selben Wert waren sie bei 7 verringert, bei 19 war ihre Zahl unverändert. Einige Tage nach dem $\sum NO/NO_2$-Zwischenfall war die Erythrocytenzahl bei 11 von 20 um 0,4 Mill./mm^3 erhöht, bei 6 war sie gleich geblieben. Nur bei 22 der 200 $\sum NO/NO_2$-Vergifteten wurde der Methämoglobingehalt gemessen. Bei 6 konnte Methämoglobin bis zu 3,2 g% nachgewiesen werden. Vermehrt Leukocyten zählte man bei 15 von 54 Männern, bei 38 war ihre Zahl unverändert. Die Lymphocytenzahl lag bei 18 von 43 Exponierten über der Norm, bei 10 lag sie darunter. Die Anzahl der eosinophilen Granulocyten war bei 29 von 37 Männern normal, bei 8 war sie erhöht. Albumin wurde nach dem Stickoxid-Unfall im Urin von 49 der 102 erfaßten Nitrosegas-Vergifteten nachgewiesen, einen erhöhten Urobilinogengehalt zeigte nur eine der 93 Urinproben. Vermehrt Erythrocyten im Urin wurden bei 34 von 85 Vergifteten gefunden. Bei 9 Männern wurde direkt oder 1 - 2 Tage nach dem Unfall Röntgenaufnahmen der Brustorgane gemacht. Dabei konnten nur bei 4 Exponierten pathologische Befunde er-

hoben werden: verbreiterte Hili, tiefstehende Zwerchfellkuppel, zipfelige Ausziehung im lateralen Zwerchfellbereich, vermehrte Lungenzeichnung, vermehrte Transparenz, Einlagerung von kalkdichten Fleckschatten und geringe Emphysembildung. Nur drei Elektrocardiogramme wurden kurz nach den Unfällen angefertigt, zwei waren ohne jeglichen pathologischen Befund, bei einem, das 3 Tage nach dem Unfall gemacht wurde, waren Extrasystolen festzustellen. Bei 55 Männern wurde Monate oder Jahre nach den $\sum NO/NO_2$-Zwischenfällen die Vitalkapazität gemessen, bei 22 lag der gemessene Wert innerhalb der Norm von 3500 - 4500 ml, bei 14 lag er darunter, bei 19 darüber. Eine Blutsenkung wurde bei 5 Männern veranlaßt, nur einmal war sie 7 Tage nach dem Unfall erhöht. Enzymteste wurden zweimal vorgenommen, wobei die Werte der SGOT, SGPT, GluDH, CHE und alkalischen Phophatase in einem Fall erhöht waren. Bei 3 $\sum$ NO/NO_2-Exponierten wurde der Gesamtbilirubinspiegel gemessen, zweimal war er erhöht, einmal war er normal. Der Kreatiningehalt, der bei einem Vergifteten gemessen wurde, lag innerhalb der Norm. 168 Krankenblätter der 200 Männer waren so umfangreich, daß ein Vergleich über die Infektionsanfälligkeit vor und nach den $\sum NO/NO_2$-Zwischenfällen angestellt werden konnte. Bei 94 der Exponierten war sie in etwa gleichbleibend, bei 66 war sie jedoch in den Jahren darauf deutlich erhöht und nur in 8 Fällen war sie kleiner.

Die therapeutischen Maßnahmen, nachdem sich die Vergifteten auf der werksärztlichen Abteilung gemeldet hatten, waren in fast allen Fällen gleich. Zunächst wurden sie mit Sauer-

stoff beatmet, kamen in den Heyerraum, dann wurde ihnen Bettruhe verordnet. Nur in ganz wenigen Fällen mußten Herz- oder Kreislaufmittel gegeben werden. Lagen Entzündungen der oberen Atemwege vor, wurden ihnen Macalvit, Siogeno, Gardan, Cantacin, Panflavin, Bepanthen oder Brondiletten verabreicht. Unterstützend inhalierten sie oft noch Kamillosan, Inspirol, Latschenöl oder Emser Sole. Manchmal wurde zur Schmerzbekämpfung Novalgin oder Migränin gegeben, bei Leibschmerzen pflanzliche Karminativa oder Ervasil. Bestanden Störungen im Verdauungstrakt wurde als Spasmolytikum Bellafolin verordnet. Hustenreiz wurde mit Codipront, Tusukal oder Ticarda gedämpft. Manchmal wurden noch Mineralstoffpräparate (Ca+Vit C) verabreicht. Nur ganz selten mußten die Vergifteten mit Isocillin, Omnacillin oder Omnamycin antibiotisch abgedeckt werden.

6.4. Statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse

6.4.1. Statistische Ermittlung gegenüber einem Sollwert "Gesundheit"

Als Basis für die statistische Untersuchung dienten die aus den Krankengeschichten ermittelten Tabellen 17 - 20. Um eine Varianzanalyse durchführen zu können, wurden die 200 Nitrosegasunfälle in den Tabellen 17 - 19 in 5 Gruppen zu à 40 Männer aufgeteilt. Die Gruppen setzen sich nach der Expositionsdauer zusammen.

Gruppe 1: Atemzüge - Minuten

Gruppe 2: Stunden - 14 Tage + 2 Exponierte ohne Angaben über die Expositionsdauer

Gruppe 3: keine Angaben über die Expositionsdauer

Gruppe 4: keine Angaben über die Expositionsdauer

Gruppe 5: mehrmalig exponierte + 6 Exponierte ohne Angaben über die Expositionsdauer.

Tabelle 17

Häufigkeit verschiedener objektiver und subjektiver Krankheitszeichen nach $\Sigma NO/NO_2$-Vergiftung (Basistabelle für die Varianzanalyse)

Krankheitszeichen	Gruppen 1	2	3	4	5	M	N=200 t_o
a) Conjunctivitis	3	5	9	2	2	21	4,83
b) Husten	18	18	5	11	11	63	9,57
c) Rachenrötung	17	14	15	16	20	82	11,76
d) Kopfschmerzen	9	10	8	11	14	52	8,36
e) Atemgeräusche	9	14	14	14	13	64	9,68
f) Atemstörungen	8	12	7	6	8	41	7,16
g) leichte vegetative Symptome	8	9	11	9	2	39	6,94
h) schwere vegetative Symptome	7	12	14	13	9	55	8,69
i) Bewußtlosigkeit	0	0	0	1	2	3	1,74
j) Oberbauchbeschwerden	4	6	9	6	5	30	5,93
k) Brustkorbbeschwerden	7	13	9	7	12	48	7,93
l) Blut im Sputum	0	2	1	1	1	5	2,26
m) Cyanose	1	4	1	3	4	13	3,72

Tabelle 18

Häufigkeit verschiedener Befunde nach $\Sigma NO/NO_2$-Vergiftung

(Basistabelle für die Varianzanalyse)

Befunde	Gruppen 1	2	3	4	5	M	N=200 t_o
n) Erythrocyten im Urin	11	19	20	15	4	69	10,24
o) Temperaturanstieg	9	16	6	0	0	31	6,04
p) Anstieg der Leukocyten-zahl im Blut	8	13	16	3	13	53	8,47
q) Anstieg der Lympho-cytenzahl im Blut	16	8	-7	16	13	46	7,71
r) Anstieg der eosino-phylen Granulocyten	16	-9	-5	4	27	33	6,27
s) Anstieg des Met-Hb-Gehalts	0	24	7	0	27	58	9,02

Tabelle 19

Häufigkeit verschiedener Befunde nach $\Sigma NO/NO_2$-Vergiftung

(Basistabelle für die Varianzanalyse)

Befunde	Gruppen 1	2	3	4	5	M	N=200 t_o
t) größere Infektions-anfälligkeit	13	15	22	12	8	70	10,35
u) Pulserhöhung	6	15	16	7	16	60	9,24
v) Anstieg des Hb-Gehalts im Blut	11	0	18	15	27	71	10,47
w) Anstieg der Erythro-cytenzahl im Blut	17	8	11	11	36	83	11,88
x) Albumin im Urin	6	6	17	25	18	72	10,58
y) Anstieg des Urobili-nogengehalts im Urin	3	0	0	0	0	3	1,74

Zu Tabelle 18 und 19:

- In den Tabellen 18 und 19 gibt es Befunde und Meßwerte, die vermehrt oder vermindert auftreten können. Ihre Abnahme wurde durch Negativierung (-) des Wertes gekennzeichnet und der Summenwert in der Tabelle eingetragen.

- M : Zahl der exponierten Männer mit Befund
- N : Gesamtzahl der exponierten Männer
- t_o: Student - t - Test Koeffizient

Tabelle 20

Gruppe von 20 $\Sigma NO/NO_2$-Vergifteten bei unterschiedlicher Dosisbelastung, jedoch besonders ausführlichen Befundunterlagen über die Krankheitszeichen.

Befunde	20 $\Sigma NO/NO_2$-Exponierte																				M_P	M_N	N	t_o
Pulserhöhung	+	o	+	o	o	o	o	o	+	o	+	o	o	+	+	+	o	o	+	o	8	0	20	3,56
Anstieg des Hb-Gehalts	o	+	o	+	o	o	+	+	+	o	+	+	+	+	+	o	-	o	+	+	12	1	20	4,07
Anstieg der Erythrocytenzahl im Blut	+	o	o	o	/	o	+	+	-	/	+	+	+	+	+	+	-	o	+	+	11	2	18	3,00
Albumin im Urin	o	+	-	o	+	+	o	+	o	+	o	+	+	o	+	o	o	+	+	+	11	1	20	3,68
Anstieg des Urobilinogens im Urin	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0	0	20	0,00
Erythrocyten im Urin	o	+	o	o	+	+	o	+	o	o	-	o	+	o	o	+	o	/	+	+	8	1	19	2,69
Temperaturanstieg	+	/	/	/	/	/	/	/	/	+	o	-	/	+	-	o	o	/	+	/	4	2	9	0,80
Anstieg der Leukocytenzahl im Blut	/	o	+	o	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	+	+	6	0	19	2,88
Anstieg der Lymphocytenzahl im Blut	-	+	-	-	+	o	o	+	+	o	+	+	-	-	+	-	+	+	-	-	9	8	20	0,24
Anstieg der eosinophylen Granulocyten	o	+	+	o	-	o	o	o	o	o	+	o	/	o	/	-	o	o	-	o	3	3	18	0,00
Anstieg des Met-Hb-Gehalts	+	o	o	o	/	/	/	o	+	/	/	/	+	/	o	o	/	+	/	0	4	0	11	2,39
größere Infektionsanfälligkeit	o	o	+	o	+	+	o	+	o	+	o	o	+	+	/	/	o	+	o	+	9	0	18	4,12
Conjunctivitis	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0	0	20	0,00
Husten	+	o	+	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	+	o	o	o	o	+	o	5	0	20	2,52
Rachenrötung	o	o	o	+	o	o	+	+	o	+	o	o	o	+	o	+	o	+	o	o	7	0	20	3,20

Befunde	20 Σ NO/NO_2-Exponierte																				M_P	M_N	N	t_o
Kopfschmerzen	+	o	+	o	o	+	+	o	o	o	o	+	o	o	o	o	+	o	+	o	7	0	20	3,20
Atemgeräusche	+	+	o	o	o	+	+	+	o	+	o	+	o	+	+	o	+	o	+	o	11	0	20	4,82
Atemstörungen	+	o	o	o	o	o	+	o	o	+	o	o	+	+	o	o	o	o	o	+	6	0	20	2,85
leichte vegetative Symptome	+	o	+	+	+	o	o	o	o	o	o	o	+	o	+	o	+	o	o	+	8	0	20	3,56
schwere vegetative Symptome	+	o	o	+	+	o	o	o	o	o	o	o	+	o	+	o	+	o	o	+	7	0	20	3,20
Bewußtlosigkeit Kollaps	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	o	o	1	0	20	1,00
Oberbauchbeschwerden	o	o	o	o	o	+	+	o	o	o	o	o	o	o	+	o	o	o	o	o	3	0	20	1,83
Brustkorbbeschwerden	o	o	o	+	+	o	+	o	o	o	o	o	o	+	o	+	o	o	o	o	5	0	20	2,52
Blut im Sputum	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	o	0	0	20	0,00
Cyanose	o	o	o	+	o	o	o	o	+	o	o	+	+	o	o	o	o	+	o	o	5	0	20	2,52

\+ Befund ist direkt oder wenige Stunden nach Unfall vorhanden

\- entgegengesetzter Befund ist direkt oder wenige Stunden nach Unfall vorhanden

o keine Veränderung ist direkt oder wenige Stunden nach Unfall vorhanden

/ Untersuchung hat nicht stattgefunden

M_P Zahl der exponierten Männer mit Befund

M_N Zahl der exponierten Männer mit gegenteiligem Befund

N Gesamtzahl der exponierten Männer

t_o Student - t - Test Koeffizient

Zur Feststellung, ob zwischen den einzelnen Gruppen an Testpersonen ein signifikanter Unterschied besteht, wurde in den Tabellen 17 bis 19 jeweils ein KRUSKAL/WALLIS-Test (144 b) durchgeführt. Die Anordnung in Rangzahlen lieferte daraus für Tabelle 17.

Tabelle 21

	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	Σ
1	16,5	63,5	62,0	38,5	38,5	32,5	32,5	28,5	2,5	19,0	28,5	2,5	7,5	372,5
2	22,0	63,5	56,5	43,0	56,5	49,0	38,5	49,0	2,5	25,0	52,0	13,0	19,0	489,5
3	38,5	22,0	60,0	32,5	56,5	28,5	45,5	56,5	2,5	38,5	38,5	7,5	7,5	434,5
4	13,0	45,5	61,0	45,5	56,5	25,0	38,5	52,0	7,5	25,0	28,5	7,5	16,5	422,0
5	13,0	45,5	65,0	56,5	52,0	32,5	13,0	38,5	13,0	22,0	49,0	7,5	19,0	426,5
Σ	103,0	240,0	304,5	216,0	260,0	167,5	168,0	224,5	28,0	129,5	196,5	38,0	69,5	2145,0

Es ergeben sich daraus die Testwerte

$H_{a-m} = 50,56 \quad df = 12 \quad \alpha = 0,000001113$

$H_{1-5} = 1,49 \quad df = 4 \quad \alpha = 0,8284$

Es ist dabei: H: KRUSKAL-WALLIS-Testkoeffizient; α: Irrtumswahrscheinlichkeit;
df: Freiheitsgrad

(Die Buchstaben a - m bezeichnen hier die untersuchten Symptome in der Reihenfolge von Tabelle 17).

Analog ergibt sich aus Tabelle 18

Tabelle 22

	n	o	p	q	r	s	Σ
1	16,0	15,0	13,5	2,3	23,0	5,5	96,0
2	26,0	23,0	18,0	13,5	1,0	28,0	109,5
3	27,0	11,0	23,0	2,0	3,0	12,0	78,0
4	20,0	5,5	8,0	23,0	9,5	5,5	71,5
5	9,5	5,5	18,0	18,0	29,5	29,5	110,0
Σ	98,5	60,0	80,5	79,5	66,0	80,5	465,0

mit H_{n-s} = 2,33 df = 5 α = 0,8019

H_{1-5} = 2,70 df = 4 α = 0,6092

und aus Tabelle 19

Tabelle 23

	t	u	v	w	x	y	Σ
1	22,0	13,0	19,0	28,5	13,0	9,0	107,5
2	24,0	24,0	6,0	16,5	13,0	6,0	100,0
3	32,0	26,5	30,5	19,0	28,5	6,0	153,0
4	21,0	15,0	24,0	19,0	33,0	6,0	119,0
5	16,5	26,5	34,0	35,0	30,5	6,0	150,5
Σ	115,5	105,0	113,5	118,0	118,0	33,0	630,0

mit H_{t-y} = 19,45 df = 6 α = 0,003467

H_{1-5} = 3,26 df = 4 α = 0,5153

Insgesamt folgt daraus:

1. Es besteht offenbar kein signifikanter Hinweis dafür, daß die untersuchten unterschiedlichen Personengruppen wesentlich verschieden sind (Irrtumswahrscheinlichkeit α für alle drei Fälle H_{1-5} liegen über 50 %). Es kann (und muß) also angenommen werden, daß sämtliche Testpersonen derselben Population entstammen, die Aufteilung in einzelne Gruppen geschah demnach willkürlich;

2. Hingegen muß (mit Ausnahme der Daten von Tabelle 18 und 22) die Nullhypothese abgelehnt werden, daß die Vergiftung sich in allen Symptomen gleichermaßen äußert. Es gibt demnach Symptome, die mit einer größeren als zufälligen Wahrscheinlichkeit auftreten und demzufolge als für die Vergiftung charakteristisch angesehen werden könnten.

Um eine Entscheidung darüber treffen zu können, welche Symptome nun als charakteristische Auswirkung der Vergiftung angesehen werden können, wurde ein STUDENT-t-Test durchgeführt (144 a).

Insbesondere für den hier betrachteten Fall einer einfachen dualen Verteilung (d.h. das untersuchte Ereignis kann nur zwei Werte" "eingetreten" bzw. "nicht eingetreten" annehmen) läßt sich daraus herleiten:

Treten M Reaktionen auf N Tests auf, so gilt:

Mittelwert: $$x_M = \frac{M}{N} \qquad (1)$$

Varianz: $$s^2 = \frac{M(N-M)}{N(N-1)} \qquad (2)$$

Student-Test-Konstante (für Sollwert 0):

$$t_o = \sqrt{\frac{M(N-1)}{N-M}} \qquad (3)$$

Im Fall einer dreiwertigen Verteilung gilt:

Werden N Tests M_p positive Reaktionen (z.B. Erhöhung)

M_n negative Reaktionen (z.B. Erniedrigung)

d.h. $N-(M_p + M_n)$ ohne Befund festgestellt, so ist

Mittelwert: $$x_M = \frac{M_p - M_n}{N} \qquad (4)$$

Varianz: $$s^2 = \frac{(M_p + M_n)\, N - (M_p - M_n)^2}{N\,(N-1)} \qquad (5)$$

Stuendt-Test-Konstante (für Sollwert 0):

$$t_o = \sqrt{\frac{N-1}{N\,\frac{M_p + M_n}{(M_p - M_n)^2} - 1}} \qquad (6)$$

Für die Tabellen 17 - 19 mußte auf Gl. (3) (für die duale Verteilung) zurückgegriffen werden, da keine Unterscheidung zwischen positiven und negativen Reaktionen angegeben war.

Es zeigte sich, daß eine sehr große Anzahl von Auswirkungen als symptomatisch zu betrachten war. Um hier eine höhere Trennschärfe zu erzielen, wurde die Genauigkeitsanforderung für die Signifikanz sehr streng angesetzt. Ausgehend von einer Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 10^{-6}$ (dies entspricht einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 99,9999 %) ergibt sich ein unterer theoretischer t-Wert von 5,0 (wegen der großen Zahl an untersuchten Testpersonen ist diese Genauigkeitsanforderung zulässig).
Eine Rangfolge der untersuchten Symptome in der Reihenfolge ihrer aufgetretenen Häufigkeiten zeigt Tabelle 24 (linke Hälfte), wobei die ersten 20 Symptome als signifikant charakteristisch festgestellt wurden.
Dieser Vergleich mit den Sollwerten des Gesunden, das heißt mit dem Befund vor der Exposition, führt jedoch zweifellos zu einer Überbewertung mehr allgemeiner Symptome wie"Rachenrötung", "Husten" usw. Deshalb wurden die beobachteten Veränderungen unter Punkt 6.4.2. noch mit einer nicht Σ NO/NO_2-exponierten Kontrollgruppe verglichen.
Ein Vergleich der Rangordnung der Ergebnisse aus den Daten der Tabellen 17 - 19 mit den sich aus den Tabellen 21 - 23 ergebenden Anordnungen zeigt eine nahezu deckungsgleiche Übereinstimmung (Tabelle 24, linke Hälfte).

Auf der rechten Seite von Tabelle 24 wurde die entsprechende Untersuchung für die Daten aus Tabelle 20 durchgeführt und in der Reihenfolge, die aus der ersten Untersuchung festge-

stellt wurde, dargestellt (es handelt sich dabei um eine willkürliche Auswahl von 20 Testpersonen aus der Gesamtmenge von 200. Da hier die vollständige dreiwertige Verteilung mitgeteilt wurde, konnte die Untersuchung anhand der Gln. (4) bis (6) durchgeführt werden).

Eine entsprechende scharfe Anforderung an den Testkoeffizienten ist hier wegen der geringen Zahl der untersuchten Personen nicht sinnvoll. Zugrundegelegt wurde also eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha = 0{,}01$ mit den theoretischen t-Werten:

Tabelle 25

N	20	19	18	11	9
einseitiger Test	2,54	2,55	2,57	2,76	
zweiseitiger Test	2,86	2,88	2,90		3,36

Die sich hieraus als signifikant ergebenden Symptome wurden angestrichen. Obwohl einige der im ersten Fall als signifikant angegebenen Symptome hier nicht auftreten, wird doch das Ergebnis im wesentlichen bestätigt, wie bereits ein visueller Vergleich der beiden Spalten von Tabelle 24 zeigt.

Eine genauere statistische Bewertung dieses Zusammenhangs wurde mit Hilfe des KENDALL-Tests (103) durchgeführt. Dieser Test zur Beurteilung der Äquivalenz zweier Meßreihen lieferte

die Daten

$$\chi^2 = 43{,}705 \quad df = 25 \quad \alpha = 0{,}012$$

d.h. mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 1,2 % besteht zwischen den beiden Spalten von Tabelle 24 eine signifikante Übereinstimmung.
Zumindest in einem Punkt ist die Übereinstimmung sogar vollständig: sämtliche Symptome, die aufgrund der einen Untersuchung als insignifikant festgestellt wurden, wurden auch von der anderen Untersuchung als nicht charakteristisch bestätigt.

Tabelle 24

		Rg	M; N	t_o	Rg	M_p;M_n; N	t_o
x	Erythrocyten	1	83;200	11,88	10	11;2;18	3,00
c	Rachenrötung	2	82;200	11,76	8	7;0;20	3,20
y	Albumin (Urin)	3	72;200	10,58	4	11;1;20	3,68
w	Hb	4	71;200	10,47	3	12;1;20	4,07
t	größ. Infektions-anfälligkeit	5	70;200	10,35	2	9;0;18	4,12
n	Erythrocyten (Urin	6	69;200	10,24	13	8;1;19	2,69
e	Atemgeräusche	7	64;200	9,68	1	11;0;20	4,82
b	Husten	8	63;200	9,57	15	5;0;20	2,52
u	Puls	9	60;200	9,24	5,5	8;0;20	3,56
s	Met-Hb	10	58;200	9,02	17	4;0;11	2,39
h	schwere vegetat. Symptome	11	55;200	8,69	8	7;0;20	3,20
p	Leukocyten (Blut)	12	53;200	8,47	11	6;0;19	2,88
d	Kopfschmerzen	13	52;200	8,36	8	7;0;20	3,20
k	Brustkorbbeschw.	14	48;200	7,93	15	5;0;20	2,52
q	Lymphocyten (Blut)	15	46;200	7,71	22	9;8;20	0,24
f	Atemstörungen	16	41;200	7,16	12	6;0;20	2,85
g	leichte vegetat. Symptome	17	39;200	6,94	5,5	8;0;20	3,56
r	Granulocyten (Blut)	18	33;200	6,27	24,5	3;3;18	0,00
o	Temperatur	19	31;200	6,04	20	4;2; 9	0,80
j	Oberbauchbeschwerden	20	30;200	5,93	18	3;0;20	1,83
a	Conjunctivitis	21	21;200	4,83	24,5	0;0;20	0,00
m	Cyanose	22	13;200	3,72	15	5;0;20	2,52
l	Blut im Sputum	23	5;200	2,26	24,5	0;0;20	0,00
i	bewußtlos (Kollaps)	24,5	3;200	1,74	19	1;0;20	1,00
z	Urobilinogen	24,5	3;200	1,74	24,5	0;0;20	0,00

Rg : Rangordnung
M : Zahl der exponierten Männer mit Befund
M_p : Zahl der exponierten Männer mit positivem Befund
M_n : Zahl der exponierten Männer mit negativem Befund
N : Gesamtzahl der exponierten Männer
t_o : Student-t-Test-Koeffizient

6.4.2. Statistische Ermittlung gegenüber einer nicht Σ NO/NO_2-exponierten Kontrollgruppe

Eines der wesentlichen Ergebnisse der statistischen Untersuchung 6.4.1. ist die Tatsache, daß das Ergebnis offenbar durch den Einfluß im allgemeinen weitverbreiteter Krankheitssymptome verfälscht ist. So treten unter den angeblich signifikanten Daten vor allem auch Symptome auf wie "Rachenrötung", "Husten" usw.
Eine nicht Σ NO/NO_2-exponierte Vergleichsgruppe dient daher zum Aufschluß über den allgemeinen "Backgroundpegel" der Bevölkerung. Siehe die Tabellen 14 und 15.

Der Vergleich der beiden Populationen mit Hilfe des vollständigen t-Tests ist damit möglich. Die sich hieraus ergebende Rangfolge der untersuchten Symptome zeigt die Tabelle 26. Man erkennt sofort den Einfluß der Vergleichsdaten der Kontrollgruppe: während in Tabelle 24 die "Rachenrötung" z.B. noch auf Rang 2 liegt und damit als absolut signifikantes Symptom gilt, ist dieses Symptom unter Berücksichtigung des 20 % Backgroundpegels auf Rang 14 gefallen und liegt gerade noch knapp über der 10 %-Signifikanzgrenze. Ähnliches gilt für das Symptom "Husten". (Zum Symptom "vegetative Symptome" ist zu erwähnen, daß in dieser Zusammenstellung mit Rücksicht auf die Vergleichsdaten der Kontrollgruppe eine Unterscheidung zwischen "leichten" und "schwerden" Fällen außer Acht gelassen wurde).

Tabelle 26

	Rg	Σ NO/NO_2-exponierte Gruppe M	N	%	Kontrollgruppe M	N	%	Student-Test df	t_{12}
Hb	1	71	200	35,5	-3	20	-15,0	218	4,5726
größ. Infektionsanfälligkeit	2	70	200	35,0	-3	20	-15,0	218	4,5412
Signifikanzgrenze α = 0,1 %									
Erythrocyten (Blut)	3	83	200	41,5	1	20	5,0	218	3,2660
Leukocyten (Blut	4	53	200	26,5	-1	20	-5,0	218	3,1394
Atemgeräusche	5	64	200	32,0	0	20	0,0	218	3,0539
Temperatur	6	31	200	15,5	-2	20	-10,0	218	3,0342
Albumin (Urin)	7	72	200	36,0	1	20	5,0	218	2,8459
Met-Hb	8	58	200	29,0	0	20	0,0	218	2,8451
Signifikanzgrenze α = 1 %									
vegetative Symptome	9	88	200	44,0	3	20	15,0	218	2,5360
Lymphocyten (Blut)	10	46	200	23,0	0	20	0,0	218	2,4330
Erythrocyten (Urin	11	69	200	34,5	2	20	10,0	218	2,2500
Granulocyten (Blut)	12	33	200	16,5	0	20	0,0	218	1,9789
Brustkorbbeschw.	13	48	200	24,0	1	20	5,0	218	1,9552
Rachenrötung	14	82	200	41,0	4	20	20,0	218	1,8409
Signifikanzgrenze α = 10 %									
Husten	15	63	200	31,5	3	20	15,0	218	1,5366
Conjunctivitis	16	21	200	10,5	0	20	0,0	218	1,5248
Kopfschmerzen	17	52	200	26,0	3	20	15,0	218	1,0812
Puls	18	60	200	30,0	4	20	20,0	218	0,9364
Blut im Sputum	19	5	200	2,5	0	20	0,0	218	0,7129
Bewußtlosigkeit	20	3	200	1,5	0	20	0,0	218	0,5494
Urobilinogen	21	3	200	1,5	0	20	0,0	218	0,5494
Cyanose	22	13	200	6,5	1	20	5,0	218	0,2609
Atemstörungen	23	41	200	20,5	4	20	20,0	218	0,0526
Oberbauchbeschw.	24	30	200	15,0	3	20	15,0	218	0,0000

Rg: Rangordnung; M: Zahl der Männer mit Befund; N: Zahl der Männer; df: Anzahl der Freiheitsgrade; t_{12}: Student-t-Test-Koeffizient.

Die Tabelle 26 enthält außer den erwähnten Daten zusätzlich Angaben über Signifikanzgrenzen. Wird z.B. eine Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 $^{o}/_{oo}$ angestrebt, so sind lediglich die ersten 2 Symptome als signifikant zu betrachten.

Wählt man jedoch als zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit den Wert 1 %, dann sind insgesamt 8 Symptome als signifikant anzusehen, wobei sich zeigt, daß ein erstaunlich großer Prozentsatz dieser "signifikanten" Symptome vermutlich im Rahmen einer Blutuntersuchung eindeutig nachgewiesen werden dürfte.

Unklar ist bei Punkt 2, daß die Personengruppe der Kontrolldaten zu 15 % eher weniger anfällig ist für Infektionen des Respirationstraktes. Es ist möglich, daß hier eine ungewollte Selektion vorlag. Wäre bei den Kontrolldaten der Wert +15 % so sinkt der sich ergebende t-Wert auf 1,8165, d.h. dieses Symptom käme noch hinter der "Rachenrötung" auf Platz 14.

7. DISKUSSION UND ERGEBNIS

Die anamnestischen Unterlagen der 200 Nitrosegasunfälle erlauben keine streng quantitative Aufstellung einer Dosis-Wirkungsrelation. Man kann jedoch aus der Feststellung, daß bei den Unfällen immer eine geruchsmäßig deutliche, oft auch durch Farbveränderung erkennbare NO_2-Konzentration in der Umgebungsluft vorhanden war, auf eine NO_2-Konzentration zwischen 10 und 100 ppm schließen. Zumindest befand sie sich immer über dem Geruchsschwellenwert von 1 ppm. Die Expositionsdauer lag zwischen wenigen Sekunden bis zu 14 Tagen.
Unter Beachtung aller der unter Statistik dargelegten Probleme kann festgestellt werden, daß bei der statistischen Auswertung der Untersuchungsergebnisse der vergifteten Männer gegenüber einem Sollwert "Gesundheit" folgende Symptome und Meßwerte eine einfache Signifikanz aufweisen,
bei der Blutuntersuchung:
Zunahme der Erythrocytenzahl,
Zunahme des Hb- und Met-Hb-Gehalts,
Zunahme der Leukocyten-, Lymphocyten- und Granulocytenzahl,
ferner im Urin:
Vermehrung der Erythrocyten und Albuminausscheidung,
als klinische und subjektive Symptome:
Rachenrötung, Atemgeräusche, Husten, Pulsfrequenzerhöhung,

vegetative Zeichen, Kopfschmerzen, Brustkorbbeschwerden, Atemstörungen, Oberbauchbeschwerden und Temperaturerhöhung.

In der Folgebeobachtung der Σ NO/NO_2-exponierten Personen ergibt sich signifikant eine vergrößerte Infektionsanfälligkeit.

Dieses Ergebnis wird im wesentlichen durch die statistische Auswertung einer druch besonders ausführliche Diagnostik abgesonderten Gruppe von 20 Σ NO/NO_2-Vergifteten bestätigt. Bei dieser gründlich untersuchten Gruppe findet sich für folgende Symptome keine Signifikanz mehr:

Erythrocyturie, Husten, Met-Hb-Bildung, Brustkorb- und Oberbauchbeschwerden, sowie Zunahme der Lympho- und Granulocyten und Temperaturanstieg.

Nach kritischer Prüfung muß angenommen werden, daß das Fehlen einer Signifikanz für das subjektive Symptom "Husten" rein zufällig ist, da der objektive Befund eines verstärkten Atemgeräusches auch bei dieser Gruppe signifikant nachgewiesen ist. Nicht geklärt werden kann der Unterschied der genannten Laborwerte, nachdem die Untersuchungen generell im gleichen Labor erfolgt waren.

Dieser Vergleich mit dem Sollwert des Gesunden führt jedoch zweifellos zu einer Überbewertung mehr allgemeiner, unter der Bevölkerung weitverbreiteter Symptome. Um den allgemeinen "Backgroundpegel" der Bevölkerung zu berücksichtigen, wurden die Untersuchungsergebnisse der Σ NO/NO_2-Vergifteten noch mit den Werten einer nicht exponierten

Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigt sich, daß Symptome wie Rachenrötung, Husten und Kopfschmerzen, die zuvor als signifikant galten, hier fast ebenso häufig geklagt werden. Wird hier eine Irrtumswahrscheinlichkeit von nur 1 $^{o}/_{oo}$ angestrebt, so ist die Zunahme des Hb-Gehalts und die vergrößerte Infektionsanfälligkeit allein als signifikant zu betrachten. Wählt man jedoch als zulässige Irrtumswahrscheinlichkeit den Wert 1 %, so weisen noch folgende 6 weitere Befunde eine Signifikanz auf:
Zunahme der Erythrocyten- und Leukocytenzahl/mm^3 Blut, Atemgeräusche, Temperaturanstieg, erhöhte Albuminausscheidung im Urin und Zunahme des Met-Hb-Gehalts im Blut. Es bleibt offen, in wieweit der erhöhte Hb-Gehalt und die Zunahme der Erythrocytenzahl eine Adaption darstellen. Bei der für die Begutachtung passenden Zahl der Vergleichspopulation konnte eine zufällige Selektion in Richtung verminderter Infektionsanfälligkeit nicht sicher ausgeschlossen werden.

8. ZUSAMMENFASSUNG

Die Frage der Dosis-Wirkungsbeziehung der Nitrose-Gase wurde anhand der Angaben des Schrifttums über pathophysiologische Effekte von Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid auf Säugetier und Mensch und aufgrund eigener Untersuchungen erörtert.

Für die eigenen Untersuchungen wurden die betriebsärztlichen Unterlagen und Krankengeschichten von 200 Männern, die unterschiedlich schwere Σ NO/NO_2-Intoxikationen erlitten hatten, nach statistischen Gesichtspunkten aufgearbeitet. Die Varianzanalyse läßt dabei keinen Unterschied bei niederen Σ NO/NO_2-Konzentrationen zwischen stunden- bzw. tagelang exponierten Personen erkennen. Eine genaue quantitative Beurteilung der Σ NO/NO_2-Wirkung wird durch das Fehlen ausreichend exakt gemessener Expositionsbedingungen behindert. Jedoch ergibt sich aus den Angaben über Geruch und Farbe der Hinweis, daß die hier untersuchten 200 Personen fast immer Σ NO/NO_2-Konzentrationen über 10 ppm exponiert waren.

Die statistische Auswertung erlaubt folgende Aussage.

Bei kurz- und mittelfristiger Exposition im Bereich von 1, meist von 10 - 100 ppm Σ NO/NO_2 finden sich folgende signifikante (Irrtumswahrscheinlichkeit 1 %) Zeichen:

Anstieg des Hb-Gehalts,

Anstieg der Erythrocyten- und Leukocytenzahl im Blut,

Albuminausscheidung im Urin,

verschärfte Atemgeräusche über der Lunge.
Beim Vergleich gegenüber einem nicht Σ NO/NO_2-exponierten Personenkreis, sowie beim Vergleich mit der individuellen, eigenen Vorgeschichte, ergab sich eine mäßig signifikante (Irrtumswahrscheinlichkeit 5 %) Erhöhung der Anfälligkeit für Infektionen des Respirationstraktes.
Bei den erfaßten Σ NO/NO_2-Vergiftungen war ein erheblicher Anteil leichteter, bzw. sofort ärztlich versorgter Intoxikationen. Daher fand sich für die akuten Reizsymptome wie Rachenrötung, Husten, Conjunctivitis, Kopfschmerzen, blutiges Sputum, Cyanose und Atemstörung nur eine Signifikanz bei, bzw. oberhalb der 10 % Signifikanzgrenze.

Zu berücksichtigen ist jedoch außerdem, daß bei der größeren Zahl dieser Σ NO/NO_2-Vergifteten eine vorgeplante und erfolgreiche Erstversorgung (6.3.) durchgeführt wurde.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ABE, M.: Effects of Mixed NO_2 - SO_2 Gas on Human Pulmonary Functions. Bull.Tokyo med.dent. 14, II, 415-433 Dez. 1967.

2. ACTON, J.D., Q.N. MYRVIK: NO_2-Effects on Alveolar Macrophages. Arch.environm.Hlth. Vol. 24, Jan. 1972 S. 48-52.

3. ADLEY, F.E.: Exposures to Oxide of Nitrogen Accompanying Shrinking Operations. J.industr.Hyg. 28, 17-20 (1946).

4. ANDERSON, D.E.: Problems Created for Ice Arenas by Engine Exhaust. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 32, 790-801 (1971).

5. ARNER, E.C., R.A. RHOADES: Long-Term NO_2 Exposure. Arch.environm.Hlth. Vol. 26, März 1973 S. 156-160.

6. BALCHUM, O.J., R.D. BUCKLEY, R. SHERWIN, M. GARDNER: NO_2-Inhalation and Lung Antibodies. Arch.environm.Hlth. Vol. 10, Feb. 1965, S. 274-277.

7. BECKLAKE, M.R., H.I. GOLDMAN, C.C. FREED: The Long-Term Effects of Exposures to Nitrous Fumes. Amer.Rev.Tuberc. 76, 398-409 (1957).

8. BLAIR, W.H., M.C. HENRY, R. EHRLICH: Chronic Toxicity of NO_2 II. Arch.environm.Hlth. 18, 186-192 Feb. 1969.

9. BOREN, H.G.: Carbon as a Carrier Mechanism for Irritant Gases. Arch.environm.Hlth. 8, 119-124 Jan. 1964.

10. BROCKE, W., H. SCHADE: Die Luftverunreinigung durch Abgase aus der Verbrennung von Brennstoffen in stationären Anlagen der BRD. Teil I. Staub-Reinhalt.Luft 31, Nr. 12, 476 (1971).

11. BUCKLEY, R.D., O.J. BALCHUM: Acute and Chronic Exposures to NO_2. Arch.environm.Hlth. 10, 220-223 Feb. 1965.

12. BUCKLEY, R.D., O.J. BALCHUM: Effects of NO_2 on Lactic Dehydrogenase Isoenzymes. Arch.environm.Hlth. 14, 424-428 März 1967.

13. BUCKLEY, R.D., O.J. BALCHUM: Enzym Alterations Following NO_2 Exposure. Arch.environm.Hlth. 14, 687-692 Mai 1967.

14. BUCKLEY, R.D., C.G. LOOSLI: Effects on NO_2 Inhalation on Germfree Mouse Lung. Arch.environm.Hlth. 18, 588-595 April 1969.

15. BUELL, G.C., Y. TOKIWA, P. MUELLER: Lung Collagen and Elastin Denaturation in vivo Following Inhalation of NO_2. Presented at the 59. Annual Air Pollution Control Association Meeting, San Francisco, Juni 1966, Paper No. 66 - 7.

16. CARSON, T.R.: The Responses of Animals Inhaling NO_2 for Single, Short-Term-Exposures. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 23, 457-462, Nov.,Dez. 1962.

17. CHAPMAN, R.S., C.M. SHY, R.M. BURTON, R.G. IRESON, V. HASSELBLAD, B. CARPENTER, W.K. POOLE: Prevalence of chronic respiratory disease in Chattanooga: Effect of community exposure to nitrogen oxides. Inhouse Technical Report, National Environmental Research Center, EPA, Research Triangle Park, N.C.

18. COMMITTEE ON THE CHALLENGES OF MODERN SOCIETY: Air Pollution Air Quality Criteria for Nitrogen Oxides Nr. 15, North Atlantic Treaty Organization, June 1973

a) Chapter 1, 1 - 12
b) Chapter 2, 1 - 9
c) Chapter 8, 40
d) Chapter 9, 6.

19. CORD MC, C.P., G.C. HARROLD, S.F. MEEK: A chemical and physiological Investigation of Electric Arc Welding. J.industr.Hyg. 23, 200-215 (1941).

20. CRALLEY, L.V.: The Effect of Irritant Gases upon the Rate of Ciliary Activity. J.industr.Hyg. 24, 193-198 (1942).

21. DAVIDSON, J.T.: Physiologic Changes in the Lungs of Rabbits Continuously Exposed to NO_2. Amer.Rev.resp.Dis. 95, Nr. 5, 790 - 796 (1967).

22. DILLMAN, G., D. HENSCHLER, W. THOENES: Stickstoffdioxidwirkungen an der Lungenalveole der Maus. Arch.Toxikol. 23, 55 - 65 (1967).

23. DOWELL, A.R., K.H. KILBURN, P.C. PRATT: Short-Term Exposure to NO_2. Arch.intern.Med. 128, 74 - 80, Juli 1971.

24. DURHAM, W.H.: Air Pollution and Student Health. Arch.environm.Hlth. 28, 241-254, Mai 1974.

25. EHRLICH, R.: Effects of Air Pollutants on Respiratory Infection. Arch.environm.Hlth. 6, 638 - 642 (1963).

26. EHRLICH, R.: Personal communication 1965, referiert von W.C. COOPER and I.R. TABERSHAW: Biologic Effects of NO_2 in Relation to Air Quality Standards. Arch.environm.Hlth. 12, 523, April 1966.

27. EHRLICH, R.: Effects of NO_2 on Resistance to Respiratory Infection. Bact.Rev. 30, Nr. 3, 604 - 614, Sept. 1966.

28. EHRLICH, R., M.C. HENRY: Chronic Toxicity of NO_2 I. Arch.environm.Hlth. 17, 860 - 865, Dez. 1968.

29. EHRMAN, R.A., M. TRESHOW, J.M. LYTLE: The Hematology of Mice Exposed to NO_2. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 33, 751 - 755, (1972).

30. EVANS, M.J., R.J. STEPHENS, G. FREEMAN: Effects of NO_2 on Cell Reneval in the Rat Lung. Arch.intern.Med. 128, 57 - 60, Juli 1971.

31. EVANS, M.J., R.J. STEPHENS, L.J. CABRAL, G. FREEMAN: Cell Reneval in the Lungs of Rats Exposed to Low Levels of NO_2. Arch.environm.Hlth. 24, 180 - 188 (1972).

32. FENTERS, J.D., R. EHRLICH, J. FINDLAY, J. SPANGLER, V. TOLKACZ: Serologic Response in Squirrel Monkeys Exposed to NO_2 and Influenca Virus. Amer.Rev.resp.Dis. 104, 448 - 451 (1971).

33. FENTERS, J.D., J.C. FINDLAY, C.D. PORT, R. EHRLICH, D.C. COFFIN: Chronic Exposure to NO_2. Arch.environm.Hlth. 27, 85 - 89, Aug. 1973.

34. FLURY, F.: The Role of NO in Poisoning from Nitrogen Fumes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp. Path.Pharmak. 157, 104 - 106 (1930).

35. FLURY, F., F. ZERNIK: Schädliches Gas. Julius Springer Verlag (Berlin) 1931.

36. FRAWLEY, J.P.: Emergency Exposure Limits. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 25, 578 - 586 (1964).

37. FREEMAN, G.: Ultrastructural Early Lesion Induced in the Rat Lung by NO_2. In: Inhalation Carcinogenesis; AEC Symposium Series 18. HANNA, M.G., Jr. P. NETTESHEIM, J.R. GILBERT. Oak Ridge, Tennessee, US Atomic Energy Commission, Division of Technical Information Extension, p. 267 - 269, NTIS Conf.-691001, April 1970.

38. FREEMAN, G., G.B. HAYDON: Emphysema After Low-Level Exposure to NO_2. Arch.environm.Hlth. 8, 125 - 128, Jan. 1964.

39. FREEMAN, G., N.J. FURIOSI, G.B. HAYDON: Effects of Continuous Exposure of 0,8 ppm NO_2 on Respiration of Rats. Arch.environm.Hlth. 13, 454 - 456, Okt. 1966.

40. FREEMAN, G., S.C. CRANE, N.J. FURIOSI: Healing in Rat Lung After Subacute Exposure to NO_2. Amer.Rev.resp.Dis. 100, 662 - 676 (1969).

41. FREEMAN, G., R.J. STEPHENS, S.C. CRANE, N.J. FURIOSI: Lesion of the Lung in Rats Continuously Exposed to 2 ppm NO_2. Arch.environm.Hlth. 17, 181 - 192 (1968).

42. FREEMAN, G., S.C. CRANE, R.J. STEPHENS, N.J. FURIOSI: Pathogenesis of the NO_2-Induced Lesion in the Rat Lung. Amer.Rev.resp.Dis. 98, 429 - 443 (1968).

43. FREEMAN, G., S.C. CRANE, R.J. STEPHENS, N.J. FURIOSI: Environmental Factors in Emphysema and a Model System with NO_2. Yale J.Biol.Med. 40, 566 - 575 (1968).

44. FREEMAN, G., S.C. CRANE, R.J. STEPHENS, N.J. FURIOSI: The Subacute NO_2-Induced Lesion of the Rat Lung. Arch.environm.Hlth. 18, 609 - 612 (1969).

45. FREEMAN, G., L.T. JUHOS, N.J. FURIOSI, R. MUSSENDEN, R.J. STEPHENS, M.J. EVANS: Pathology of Pulmonary Disease From Exposure to Interdependent Ambient Gases (NO_2 and Ozone). Arch.environm.Hlth. 29, 203 - 210, Okt. 1974.

46. FRITZE, E., C.H. HAMMAR, K. WERNER: Ausgedehnte Lungenaffektionen bei scheinbar leichten Intoxikationen durch Nitrosegase. Dtsch.med.Wschr. 91, Nr. 19, 899 - 901 (1966).

47. FURIOSI, N.J., S.C. CRANE, G. FREEMAN: Mixed Sodium Chlorid Aerosol and NO_2 in Air. Arch.environm.Hlth. 27, 405 - 408, Dez. 1973.

48. GARDNER, D.E., R.S. HOLZMAN, D.L. COFFIN: Effects of NO_2 on Pulmonary Cell Population. J.Bact., 1041 - 1043, Juni 1969.

49. GIORDANO, A.M., P.E. MORROW: Chronic Low-Level NO_2 Exposure and Mucociliary Clearance. Arch.environm.Hlth. 25, 443 - 449, Dez. 1972.

50. GOLDSTEIN, E., M.C. EAGLE, P.D. HOEPRICH: Effect of NO_2 on Pulmonary Bacterial Defense Mechanisms. Arch.environm.Hlth. 26, 202 - 204, April 1973.

51. GOLDSTEIN, E., D. WARSHAUER, W. LIPPERT, B. TARKINGTON: Ozone and NO_2 Exposure. Murine Pulmonary Defense Mechanisms. Arch.environm.Hlth. 28, 85 - 90, Feb. 1974.

52. GRANDJEAN, E., Cl. CAPITAINE, A. GILGEN: Toxikologische Wirkungen durch Inhalation von NO_2 bei der Maus. Z.Präv.-Med. 13, 142-157 (1968).

53. GRAY, E.: Toxicity of the Oxides of Nitrogen. II. Acute Inhalation Toxicity of NO_2, Red Fuming Nitric Acid and White Fuming Nitric Acid. Arch.industr.Hyg. 10, 418 - 422 (1954).

54. GRAY, E.: Oxides of Nitrogen: Their Occurance, Toxicity Hazard. Arch.industr.Hyg. 19, 479 - 484, Mai 1959.

55. GRAY, E., J.K. MAC NAMEE, S.B. GOLDBERG: Toxicity of NO_2 Vapours at Very Low Levels. Arch.industr.Hyg. 6, 20 - 21 (1952).

56. GRAY, E., F.M. PATTON, S.B. GOLDBERG, E. KAPLAN: Toxicity of the Oxides of Nitrogen. Arch.industr.Hyg. 10, 423 - 425, 1954.

57. GRAYSON, R.R.: Silage Gas Poisoning: NO_2-Pneumonia, a New Disease in Agricultural Workers. Ann.intern.Med. 45, Nr. 3, 393 - 408, Sept. 1956.

58. GREGORY, K.L., V.F. MALINOSKI, C.R. SHARP: Cleveland Clinic Fire; Survivorship Study. Arch.environm.Hlth. 18, 508 - 515, April 1969.

59. GROSS, P., R.T.P. de TREVILLE, M.A. BABYAK, M. KASCHAK, E.B. TOLKER: Experimental Emphysema. Arch.environm.Hlth. 16, 51 - 58, Jan. 1968.

60. HAYDON, G.B., G. FREEMAN, N.J. FURIOSI: Covert Pathogenesis of NO_2-Induced Emphysema in the Rat. Arch.environm.Hlth. 11, 776 - 783, Dez. 1965.

61. HAYDON, G.B., J.T. DAVIDSON, G.A. LILLINGTON, K. WASSERMAN: NO_2-Induced Emphysema in Rabbits. Amer.Rev.resp.Dis. 95, 797 - 805

62. HENRY, M.C., R. EHRLICH, W.H. BLAIR: Effect of NO_2 on Resistance of Squirrel Monkeys to Klepsiella pneumoniae Infection. Arch.environm.Hlth. 18, 580 - 587, April 1969.

63. HENRY, M.C., C. ARANYI, R. EHRLICH: Scanning Electron Microscopic Observations of the Effects of Atmospheric Pollutants and Infections Agents. Presented at 4 th International Symposium on Aerobiology. Enscheded, The Netherlands, 3 - 7, September 1972.

64. HENRY, M.C., J. FINDLAY, J. SPANGLER, R. EHRLICH: Chronic Toxicity of NO_2 in Squirrel Monkeys. Arch.environm.Hlth. 20, 566 - 570, Mai 1970.

65. HENSCHLER, D. E. HAHN, W. ASSMANN: Wirkungsbedingungen einer Toleranzsteigerung bei wiederholter Einatmung von Lungenödem erzeugenden Reizgasen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 249, 325 - 342 (1964).

66. HENSCHLER, D., E. HAHN, H. HEYMANN, H. WUNDER: Mechanismus einer Toleranzsteigerung bei wiederholter Einatmung von Lungenödem erzeugenden Gasen. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 249, 343 - 356 (1964).

67. HENSELE, W.: Nitrose Gase sind lebensgefährliche Lungen- und Blutgifte. Deutsche Molkereizeitung (Kempten-Allgäu) F. 38/1966, 1644 - 1646.

68. HINE, C.H.: Pulmonary Changes in Animals Exposed to NO_2, Unpublished Report 1964. Zitiert von W.C. COOPER and I.R. TABERSHAW, in: Biologic Effects of NO_2 in Relation to Air Quality Standards. Arch.environm.Hlth. 12, 522 - 530 (1966).

69. HINE, C.H., F.H. MEYERS, R.W. WRIGHT: Pulmonary Changes in Animals Exposed to NO_2.Effects of Acute Exposure. Toxicol.appl.Pharmacol. 16, 201 - 213 (1970).

70. JOST, D., W. RUDOLF: NO/NO_2-Konzentration in der BRD. Staub-Reinhalt.Luft 35, Nr. 4, 150 - 154 (1975).

71. KAUT, V., M. TUSL, S. SVORCOVA, M. TOMANA: Changes in the Organism of Rats After Inhalation of Low Concentrations of NO_2. Cs.Hyg. 11, 479 - 484 (1966).

72. KLEINERMANN, J.: Effects of NO_2 in Hamsters: Autoradiographic and Electron Microscopic Aspects. In: Inhalation Carcinogenesis, AEC Symposium Series 18. HANNA, M.G., J.R. NETTESHEIM, J.R. GILBERT, Oak Ridge, Tennessee, US Atomic Energy Commission, Division of Technical Information Extension, April 1970, p. 279 - 281 (NTIS Conf.-691001).

73. KLEINERMANN, J., G.W. WRIGHT: The Reparative Capacity of Animal Lungs After Exposure to Various Single and Multiple Doses of Nitrite. Amer.Rev.resp.Dis. 83, 423 - 424 (1961).

74. KLEINERMANN, J., G.W. WRIGHT: The Effects of Prolonged and Repeated NO_2 Inhalation on the Lungs of Rabbits and Guinea Pigs. Read before the Fifth Annual Air Pollution Medical Research Conference, California State Department of Public Health, Los Angeles, Dec. 1961.

75. KLEINERMANN, J., C.R. COWDREY: The Effects on Continuous High Level NO_2 on Hamsters. Jale J.Biol.Med. 40, 579 - 585 (1968).

76. KOSMIDER, S., A. MISIEWICZ: Experimental and Epidemiological Investigations on the Effect of Nitrogen Oxides on Lipid Metabolism. Int.Arch.Arbeitsm. 31, 249 - 256 (1973).

77. KOSMIDER, S., K. LUDYGA, A. MISIEWICZ, M. DROZDZ, J. SAGAN: Experimentelle und klinische Untersuchungen über emphysembildende Wirkung der Stickstoffoxide. Zbl.Arbeitsmed. 12, 362 - 368 (1972).

78. KOSMIDER, S., A. MISIEWICZ, E. FELUS, M. DROZDZ, K. LUDYGA: Experimentelle und klinische Untersuchungen über den Einfluß der Stickstoffoxide auf die Immunität. Int.Arch.Arbeitsmed. 31, 9 - 23 (1973).

79. LEHMANN, K.B., HASEGAWA: Studies on the Action of Technically and Hygienically Important Gases and Vapors Upon Man: The Nitrous Gases: Nitric Oxide, Nitrogen Peroxid, Nitrous Acid. Arch.Hyg. 77, 323 (1913).

80. LINDNER, J., H. ZORN: Das Hydroxyprolin im Urin als Maß für die NO_2-bedingte Kollagenschädigung der Atmungsorgane. Staub-Reihalt.Luft 35, Nr. 5, 166 - 169 (1975).

81. LIPP, R., H.M. WAGNER: Effects of NO_2 on Isolated Tissues. Preliminary Report to the Ministry of the Interior, Bonn 1972. Zitiert in: Air Pollution: Air Quality Criteria for Nitrogen Oxides, Committee on the Challenges of Modern Society North Atlantic Treaty Organization Nr. 15, June 1973, Chapter 8, 21.

82. LOWRY, T., L.M. SCHUMAN: "Silo Filler's Disease" - A Syndrom Caused by NO_2. J.Amer.med.Ass. 162, 153 - 160 (1956).

83. MANGOLD, C.A., R.R. BECKETT: Combined Occupational Exposure of Silver Brazers to Cadmium Oxide, NO_2 and Fluorides at a Naval Shipyard. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 32, 115 - 118 (1971).

84. MECHELEN VAN, J., J. PRIGNOT: Intoxication collective aux vapeurs rutilantes. Acta tuberc.pneumol.belg. Belgica 1, 68 - 79 (1965).

85. MERSCH, J., B.J. DYCE, B.J. HAVERBACK, R.P. SHERWIN: Diphosphoglycerate Content of Red Blood Cells. Arch.environm.Hlth. 27, 94 - 95 (1973).

86. MEYERS, F.H., C.H. HINE: Some Experiences With NO_2 in Animals and Man. Read before the Fifth Air Pollution Medical Research Conference Dec. 1961, 4 - 7. Zitiert in: COOPER, W.C., J.R. TABERSHAW. Biologic Effects of NO_2 in Relation to Air Quality Standards. Arch.environm.Hlth. 12, 522 - 530 (1966).

87. MITINA, L.S.: The Combined Effect of small Concentrations of NO_2 and SO_2 upon an Organism. Gig i Sanit 27, 3 - 8 (1962).

88. MORLEY, R., S.J. SILK: The Industrial Hazard from Nitrous Fumes. Ann.occup.Hyg. 13, 101 - 107 (1970).

89. MÜLLER, B.: NO_2 Intoxication after a Mining Accident. Respiration 26, 249 - 261 (1968).

90. MUELLER, P.K., M. HITCHCOCK: Air Quality Criteria - Toxicological Appraisal for Oxidants, Nitrogen Oxides and Hydrocarbons. J.Air Pollut.Control.Ass. 19, 670 - 676 (1969).

91. MURPHY, S.D., C.E. ULRICH, S.H. FRANKOWITZ, C. XINTARAS: Altered function in Animals Inhaling Low Concentrations of Ozone and NO_2. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 25, 246 - 253 (1964).

92. NIEDING VON, G., H.M. WAGNER: Vergleich der Wirkung von NO_2 und NO auf die Lungenfunktion des Menschen. Staub-Reinhalt.Luft 35, 175 - 177 (1975).

93. NIEDING VON, G., H. KREKELER, U. SMIDT, K. MUYSERS: Akute Wirkung von 5 ppm NO_2 auf die Lungen- und Kreislauffunktion des gesunden Menschen. Int.Arch.Arbeitsmed. 27, 234 - 243 (1970).

94. NIEDING VON, G., H. KREKELER, U. SMIDT, M. WAGNER, K. MUYSERS: Grenzwertbestimmung der akuten NO_2-Wirkung auf den respiratorischen Gasaustausch und die Atemwegswiderstände des chronisch lungenerkrankten Menschen. Int.Arch.Arbeitsmed. 27, 338 - 348 (1971).

95. NIEDING VON, G., H. KREKELER, R. FUCHS, M. WAGNER, K. KOPPENHAGEN: Studies of the Acute Effects of NO_2 on Lung Function: Influence on Diffusion, Perfusion and Ventilation in the Lungs. Int.Arch.Arbeitsmed. 31, 61 - 72 (1973).

96. NORWOOD, W.D., D.E. WISEHART, C.A. EARL, F.E. ADLEY, D.E. ANDERSON: NO_2-Poisoning Due to Metal-Cutting with Oxyacetylene Torch. J.occup.Med. 8, 301 - 306, Nr. 6 (1966).

97. ODA, H., HAJIME, S. KUSUMOTO, T. NAKAJIMA: Nitrosyl-Hemoglobin Formation in the Blood of Animals Exposed to Nitric Oxide. Arch.environm.Hlth. 30, 453 - 456 (1975).

98. PATTY, F.A.: Industrial Hygiene and Toxicology, New York: Interscience Publishers Inc. Vol. 2, 607 - 609 (1949).

99. PAUL, W.D., C.R. KEMP: Methemoglobin: A Normal Constituent of Blood. Proc.Soc.exp.Biol. 56, 144 - 196 (1951).

100. PEARLMAN, M.E.: Nitrogen Dioxide and Lower Respiratory Illness. Pediatrics 47 (2), 391 - 398 (1971).

101. PETR, B., P. SCHMIDT: The Influence of an Atmospheric Contaminated with Sulfur Dioxid and Nitrous Gases on the Health of Children. Z.ges.Hyg. 13, 34 - 48 (1967).

102. PFLESSER, G.: The Importance of NO in Poisoning by Nitrous Oxide Fumes. Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmak. 179, 545 - 553 (1935).

103. PROGRAMMBIBLIOTHEK HEWLETT-PACKARD: STAT PAC 1 für den Rechner HP 65 STAT 1 - 36 A, S. 98 - 99.

104. PRYOR, W.H., H.L. BITTER, R.J. BERTLER: The Effect of NO_2, N_2O_4 on Oxyhemoglobin Dissociation SAM-TR-67-33 US Air Force School Aerospace Med April 1 - 5 (1967).

105. PURVIS, M.R., R. EHRLICH: Effect of Atmospheric Pollutants on Susceptibility to Respiratory Infection. J.infect.Dis. 113, 72 - 76 (1963).

106. QUIDDY MAC,E.L., L.W. LATOWSKY, J.P. TOLLMAN, A.J. FINLAYSON: Toxicology of Oxides of Nitrogen II Physiological Effects and Symptomatology. J.industr.Hyg. 23, 134 - 140 (1941).

107. RAMAZZOTTO, L.J., L.J. RAPPAPORT: The Effect of NO_2 on Aldolase Enzyme. Arch.environm.Hlth. Vol. 22, 379 - 380 (1971).

108. RICHTERS, V., R.P. SHERWIN, R.D. BUCKLEY, O. BALCHUM, D. IVLER: Pseudomonas: Delayed Occurence in Lung Tissue Cultures from Guinea Pigs Treated with Tetracycline and Exposed to NO_2. Amer.Rev.resp.Dis. 94, 569 - 573 (1966).

109. RIDDICK, J.H., K.I. CAMPBELL, D.L. COFFIN: Histopathologic Changes Secondary to NO_2 Exposure in Dog Lungs. Amer.J.clin.Path. 49, 239 (1968).

110. RIPPERTON, L.A., D.R. JOHNSTON: Effects on growing Animals of a Continuous Exposure to Experienced Concentrations of Nitrogen Dioxide. Amer.industr.Hyg.Ass.J. 20, 324 - 326 (1959).

111. RONZANI, E.: Chlorine, Sulfurous Acid, Nitrogen Tetroxide. Arch.Hyg. 67, 287 - 366 (1908).

112. ROSSMANN, H.: Erfahrungen mit nitrosen Gasen. Arbeitsmedizinische Tagung, Ludwigshafen (BASF) 23. - 25. Juni 1966 (Sonderdruck S. 45 - 50).

113. SHERWIN, R.P., V. RICHTERS: Lung Capillary Permeability. Arch.intern.med. Vol. 128, 61 - 68 (1971).

114. SHERWIN, R.P., D.A. CARLSON: Protein Content of Lung Lavage Fluid of Guinea Pigs Exposed to 0,4 ppm NO_2. Arch.environm.Hlth. 27, 90 - 93 (1973).

115. SHERWIN, R.P., L.J. LAYFIELD: Proteinuria in Guinea Pigs Exposed to 0,5 ppm NO_2. Arch.environm.Hlth. 28, 336 - 341 (1974).

116. SHERWIN, R.P., S. WINNICK, R.D. BUCKLEY: Response of LDH-positive Alveolar Cells in the Lungs of Guinea Pigs Exposed to Nitric Oxide. Amer.Rev.resp.Dis. 96, 319 - 323 (1967).

117. SHERWIN, R.P., J. DIBBLE, J. WEINER: Alveolar Wall Cells of the Guinea Pig. Arch.environm.Hlth. Vol. 24, 43 - 47 (1972).

118. SHERWIN, R.P., V. RICHTERS, M. BROOKS, R.D. BUCKLEY: The Phenomenon of Macrophage Congregation in Vitro and its Relationship to in Vivo NO_2 Exposure of Guinea Pigs. Lab.Invest. Vol. 18, No. 3, 269 - 277 (1968).

119. SHY, C.M., J.P. CREASON, M.E. PEARLMAN, K.E. MC CLAIN, F.B. BENSON, M.M. YOUNG: The Chattanooga School Children Study: Effects of Community Exposure to NO_2 I. J.Air Pollut. Control Ass. 20, Nr. 8, 539 - 545 (1970).

120. SHY, C.M., J.P. CREASON, M.E. PEARLMAN, K.E. MC CLAIN, F.B. BENSON, M.M. YOUNG: The Chattanooga School Children Study: Effects of Community Exposure to NO_2 II. J.Air Pollut. Control Ass. 20, Nr. 9, 582 - 588 (1970).

121. SIEGEL, J.: Review of Ambient Pressure Animal Exposure. Data from Selected Navy Compounds, Conference on Atmospheric Contamination in Confined Spaces, Dayton, Ohio, March 1965.

122. SPICER, W.S., H.D. KERR: Effects of Environment on Respiratory Function III. Weekly Studies on Young Male Adults. Arch.environm.Hlth. 21, 635 - 642 (1970).

123. STEPHENS, R.J., G. FREEMAN, M.J. EVANS: Ultrastructural Changes in Connective Tissue in Lungs of Rats Exposed to NO_2. Arch.intern.med. Vol. 127, 873 - 883, Mai 1971.

124. STEPHENS, R.J., G. FREEMAN, M.J. EVANS: Early Response of Lungs to Low Levels to NO_2. Arch environm.Hlth. Vol. 24, 160 - 179 (1972).

125. STEPHENS, R.J., G. FREEMAN, S.C. CRANE, N.J. FURIOSI: Ultrastructural Changes in the Terminal Bronchiole of the Rat During Continuous, Low Level Exposure to NO_2. Experimental and Molecular Pathology 14, 1 - 19 (1971).

126. STRESEMANN, E., G. VON NIEDING: Akute Wirkung von 5 ppm NO_2 auf den Atemwegswiderstand des Menschen. Staub-Reinhalt.Luft 30, Nr. 6, 259 - 260 (1970).

127. STUPFEL, M., M. MAGNIER, F. ROMARY: Lifelong Exposure of SPF Rats to Automotive Exhaust Gas. Arch.environm.Hlth. Vol 26, 264 - 269 (1973).

128. SUZUKI, T: Effect of Exposure to O_3, SO_2 and NO_2 upon the Lung Histamin Content of Guinea Pigs. Bull. Tokyo med.dent. 16, 99 - 108 (1969).

129. SVORCOVA, S., V. KAUT: The Arterio-venous Differences in the Nitrite Ion Concentrations After Nitrogen Oxide Inhalation. Cs.Hyg. 16, 71 - 76 (1971).

130. THOMAS, H.V., P.K. MUELLER, R. WRIGHT: Response of Rat Lung Mast Cells to NO_2 Inhalation. J.Air Pollut. Control Ass. Vol. 17, Nr. 1, 33 - 35 (1967).

131. THOMAS, H.V., P.K. MUELLER, R.L. LYMAN: Lipoperoxidation of Lung Lipids in Rats Exposed to NO_2. Science 159, 532 - 534 (1968).

132. TOWSKY LA, L.W., E.L. MAC QUIDDY, J.P. TOLLMAN: Toxicology of the Oxides of Nitrogen I: Toxic Concentrations. J.industr.Hyg. 23, 129 - 133 (1941).

133. TSE, R.L., A.A. BOCKMAN: NO_2-Toxicity: Report of Four Cases in Fireman. J.Amer.med.Ass. Vol. 212, Nr. 8, 1341 - 1344 (1970).

134. TUSL, M., H.M. WAGNER: Unpublished Results 1970 in: WAGNER, H.M.: Untersuchungen über die biologische Wirkung von Stickoxiden. Report des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes, Berlin 1973.

135. TUSL, M., M. SAMANEK, V. STOLIN: Collection of Scientific Works of the Faculty of Medicine, Charles University at Hradee Kralove, 73 - 77 (1970).

136. TUSL, M., A. VYSKOZIL, V. SESINOVA: Veränderungen im Plasma-Corticosteron bei Ratten nach Inhalation von Stickstoffoxiden. Staub-Reinhalt.Luft 35, Nr. 5, 210 - 211 (1975).

137. VALAND, S.B., J.D. ACTON, Q.N. MYRVIK: NO_2-Inhibition of Viral Induced Resistance in Alveolar Monocytes. Arch.environm.Hlth. 20, 303 - 309 (1970).

138. VASALLO, C.L., B.M. DOMM, R.H. POE, M.L. DUNCOMBE, B.L. GEE: NO_2 Gas and NO_2-Effects on Alveolar Macrophage Phagocytosis and Metabolism. Arch.environm.Hlth. Vol. 26, 270 - 274 (1973).

139. VAUGHAN, T.R. L.F. JENNELLE, T.R. LEWIS: Long-Term Exposure of Low Levels of Air Pollutants. Effects on Pulmonary Function in the Beagle. Arch.environm.Hlth. 19, 45 - 50 (1969).

140. VIGDORTSCHIK, N.A., E.C. ANDREEVA, I.Z. MATUSSEVITSCH, M.M. NIKULINA, L.M. FRUMINA, V.A. STRITER: The Symptomatology of Chronic Poisoning with Oxides of Nitrogen. J.industr.Hyg. 19, 469 - 473 (1973).

141. VIGLIANI, E.C., N. ZURLO: Erfahrungen der Clinica del Lavaro mit einigen maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen von Industriegiften. Arch.Gewerbepath.Gewerbehyg. 13, 528 - 535 (1955).

142. WAGNER, H.M.: Untersuchungen über die biologische Wirkung von Stickoxiden. Report of the Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamts, Berlin 1973.

143. WAGNER, W.D., B.R. DUNCAN, P.G. WRIGHT, H.E. STOKINGER: Experimental Study of the Threshold Limit of NO_2. Arch.environm.Hlth. 10, 455 - 466 (1965).

144. WEBER, E.: a) Grundriß der biologischen Statistik. G. Fischer Verlag Stuttgart 1972 (7. Auflage), Kapitel 24, S. 188 - 192.

b) Grundriß der biologischen Statistik. G. Fischer Verlag Stuttgart 1972 (7. Auflage), Abschnitt 67.2, S. 525 - 528.

145. WILLIAMS, R.A., R.A. RHOADES, W.S. ADAMS: The Response of Lung Tissue and Surfactant to NO_2-Exposure. Arch.intern.med. Vol. 128, 101 - 108 (1971).

146. YUEN, T.G.H. R.P. SHERWIN: Hyperplasia of Type 2 Pneumocytes and NO_2 (10 ppm) Exposure. Arch.environm.Hlth. Vol. 22, 178 - 188 (1971).

147. ZORN, H.: Die alveolo-arterielle Sauerstoffspannungsdifferenz und der Gewebe-Sauerstoffpartialdruck bei NO_2-Belastung. Staub-Reinhalt.Luft 35, Nr. 5, 170 - 175 (1975).

L e b e n s l a u f

Am 4. 4. 1948 wurde ich, Fritz Helmut Ulrich Nusser, als Sohn des Bandagistenmeisters Wilhelm Nusser und seiner Ehefrau Anna, geb. Böpple, in Tübingen geboren.

1955 - 1959	Volksschule in Tübingen-Lustnau
1959 - 1967	Keplergymnasium Tübingen
11. 10.1967	Beginn des Studiums der Zahnheilkunde an der Universität Tübingen
26. 9.1968	Naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte
7. 4.1971	Zahnärztliche Vorprüfung
15. 4.1972	Eheschließung
5. 12.1973	Abschluß des Staatsexamens
12. 12.1973	Bestallung als Zahnarzt
seit 1.6.74	Wissenschaftlicher Angestellter am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde der Universität Tübingen.

An dieser Stelle möchte ich allen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben, herzlich danken.

Mein besonderer Dank gilt

Professor Dr. Heinz Weichardt, der mir das Thema dieser Arbeit freundlicherweise überlassen hat.

Herrn Professor Dr. Hans Zorn für die freundliche und hilfsbereite Unterstützung, die er mir stets gewährte.

Herrn Jörg Schittke für die Durchführung der statistischen Berechnungen.